

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 11 月 29 日 (29.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/136103 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/47 (2006.01) C12Q 1/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01) C07D 215/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/060560

(22) 国際出願日: 2007 年 5 月 17 日 (17.05.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

60/747,570 2006 年 5 月 18 日 (18.05.2006) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松井順二 (MAT-SUI, Junji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 小林浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTITUMOR AGENT FOR THYROID CANCER

(54) 発明の名称: 甲状腺癌に対する抗腫瘍剤

(57) Abstract: It is intended to provide a pharmaceutical composition exhibiting an effect more effectively on at least one disease selected from the group consisting of multiple endocrine neoplasia type IIA, multiple endocrine neoplasia type IIB, familial medullary thyroid carcinoma, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, sporadic medullary thyroid carcinoma, Hirschsprung's disease, pheochromocytoma, parathyroid hyperplasia and gastrointestinal mucosal neuroma; and a therapeutic method for the same. 4-(3-chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide and an analog thereof can exhibit an effect more effectively on at least one disease selected from the group consisting of multiple endocrine neoplasia type IIA, multiple endocrine neoplasia type IIB, familial medullary thyroid carcinoma, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, sporadic medullary thyroid carcinoma, Hirschsprung's disease, pheochromocytoma, parathyroid hyperplasia and gastrointestinal mucosal neuroma.

(57) 要約: 本発明の課題は、多発性内分泌腫瘍症IIA型、多発性内分泌腫瘍症IIB型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対して、より有効に効果を発揮する医薬組成物および治療方法を提供することにある。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物は、多発性内分泌腫瘍症IIA型、多発性内分泌腫瘍症IIB型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対して、より有効に効果を発揮することができる。



WO 2007/136103 A1

明 細 書

甲状腺癌に対する抗腫瘍剤

5 技術分野

本発明は、RET キナーゼ活性を阻害する物質（以下、「RET キナーゼ阻害物質」と称する場合がある）を含有する多発性内分泌腫瘍症 IIA 型 (multiple endocrine neoplasia, type IIA)、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型 (multiple endocrine neoplasia, type IIB)、家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma)、甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma)、散発性甲状腺髄様癌 (sporadic medullary thyroid carcinoma)、ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung disease)、褐色細胞腫 (Pheochromocytoma)、副甲状腺過形成症 (parathyroid hyperplasia) および消化管の粘膜神経腫 (mucosal neuromas of the gastrointestinal tract) からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記治療剤のための RET キナーゼ阻害物質に関するものである。

また、本発明は、RET キナーゼ阻害物質を含有する甲状腺癌 (thyroid carcinoma) に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記治療剤のための RET キナーゼ阻害物質に関するものである。

さらに、本発明は、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与することを特徴とする疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記医薬組成物のための RET キナーゼ阻害物質に関するものである。

また、本発明は、RET キナーゼ阻害剤に関するものである。

さらに、本発明は、細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者に対する RET キナーゼ阻害物質の効果を予測する方法に関するものである。

背景技術

RET は、レセプターチロシンキナーゼの一つであり、細胞増殖や分化のシグナルを伝達する細胞表面分子である。

RET の変異は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、散発性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、ヒルシュスプルング病などの疾患に関連することが知られている^(1、2)。そして、RET キナーゼ阻害物質は、前記疾患に対する有用な治療剤となりうることが示唆されている^(1、2)。

多発性内分泌腫瘍症 IIA 型の患者の 93%から 98%において、RET のコドン 609, 611, 618, 620, 634 の 5 つのシステイン残基のうちの一つの変異が認められる。そして、RET のコドン 634 の変異が、最も多く認められる^(3、4)。

一方、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型の患者の 95%において、RET のコドン M918T の変異（コドン 918 のメチオニンからチロシンへの変異）が認められる⁽⁴⁾。

また、家族性甲状腺髄様癌の多くの患者において、RET のコドン 609, 611, 618, 620, 634, 768, 790, 791, 804, 891 のうちの一つの変異が認められる⁽⁴⁾。

これらの点変異は、いずれもリガンド非依存的な RET の恒常的活性化を引き起こすことが知られている^(3、4)。

ここで、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型は、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫および副甲状腺過形成症が特徴の症候群である。一方、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型は、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、消化管の粘膜神経腫の症状を伴う症候群である。また、家族性甲状腺髄様癌は、甲状腺髄様癌を主な症状とする症候群である⁽⁵⁾。

また、散発性甲状腺髄様癌の患者の約 40 %において、RET の体細胞の点変異が認められ、これらの変異のほとんどは、コドン 918 において認められる⁽⁶⁾。

さらに、甲状腺乳頭癌において、染色体逆位 (chromosomal inversions) または染色体転座 (chromosomal translocation) により、RET 遺伝子と他の遺伝子との融合遺伝子、すなわち、RET 遺伝子の再構築 (rearrengement) が認められる。そして、RET 遺伝子の再構築により生成された融合タンパク質は、リガンド非依存的なダイマリゼーションと RET の恒常的活性化を引き起こすことが知られている⁽⁷⁾。

ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung disease) は、大腸神経叢の異常に起因する新生児の腸管拡張と頑固な便秘を特徴とする疾患である。ヒルシュスプルング病の原因の一つは、RET の変異が原因であることが知られている⁽⁸⁾。

5 RET の変異は、NIH3T3 細胞において足場非依存性増殖および造腫瘍性を引き起こしたことが報告されている⁽²⁾。

また、RET キナーゼ阻害物質である ZD6474 は、変異型 RET により形質転換させた NIH3T3 細胞における足場非依存性増殖を抑制し、ヌードマウスへの当該細胞の注入後の腫瘍の形成を阻害したことが報告されている⁽²⁾。

10 さらに、ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) 皮下移植モデルにおいて、RET キナーゼ阻害物質である BAY 43-9006 は、腫瘍を縮小させたことが報告されている⁽⁹⁾。

このように、RET キナーゼ阻害物質は、変異型 RET を発現している細胞に対して細胞増殖抑制を引き起こし、前記細胞を含む腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されている。また、RET キナーゼ阻害物質は、RET の変異を原因とする疾患に対して有効であると考えられる。

15 すなわち、RET キナーゼ阻害物質は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫ならびに甲状腺癌に有効であると考えられる。

20 ここで、血管新生阻害物質として、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物が知られている⁽¹⁰⁻¹²⁾。しかしながら、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物が RET キナーゼ阻害活性を有することについては一切報告されていない。

25 参考文献

(1) Oncogene, 19, 5590-5597, 2000.

(2) Cancer Research, 15, 7284-7290, 2002.

(3) Cancer Research, 66, 1177-1180, 2006.

- (4) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88, 5438-5443, 2003.
- (5) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89, 4142-4145, 2004.
- (6) Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89, 5823-5827, 2004.
- (7) Endocrinology, 145, 5448-5451, 2004.
- 5 (8) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102, 8949-8954, 2005.
- (9) Journal of the National Cancer Institute, 98, 326-334, 2006.
- (10) 国際公開第 02/32872 号パンフレット
- (11) 国際公開第 2004/080462 号パンフレット
- 10 (12) 国際公開第 2005/063713 号パンフレット

発明の開示

- 本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患ならびに甲状腺癌に対する治療剤および治療方法を提供すること、ならびに、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して、より有効に効果を発揮する医薬組成物および治療方法を提供することにある。さらに、本
- 15 発明の解決しようとする別の課題は、RET キナーゼ阻害剤を提供することにある。
- 20 また、本発明の解決しようとする別の課題は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物の効果を予測する方法を提供することにある。
- 25 本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドが RET キナーゼ阻害活性を有することを見出した。そして、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)

アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される

5 少なくとも一つの疾患ならびに甲状腺癌に対して、より有効に効果を発揮することを見出した。また、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物は、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して、より有効に効果を発揮することを見出した。さらに、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロ

10 ロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物の効果は、細胞中の RET の変異の有無を指標とすることにより予測することができることを見出した。

すなわち本発明は、以下に関する。

- 15 (1) RET キナーゼ阻害物質を含有する、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤。
- (2) RET キナーゼ阻害物質を含有する甲状腺癌に対する治療剤。
- 20 (3) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物。
- (4) RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副
- 25 甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法。
- (5) RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする甲状腺癌の治療方法。

- (6) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して RET キナーゼ阻害物質を有効量投与することを特徴とする、疾患の治療方法。
- 5 (7) 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用。
- (8) 甲状腺癌に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用。
- 10 (9) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用。
- (10) 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質。
- 15 (11) 甲状腺癌に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質。
- (12) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物のための RET キナーゼ阻害物質。
- (13) 細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者が RET キナーゼ阻害物質
- 20 に対して高感受性であるか否かを予測する方法。
- (14) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、RET キナーゼ阻害物質に対する細胞の感受性を分析する方法。
- (15) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性を示す細胞を選択する方法。
- 25 (16) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性を示す患者を選択する方法。
- (17) 細胞中の RET の変異の有無を測定することにより、RET キナーゼ阻害物質に対する感受性を分析し、得られる結果により患者を分類する方法。

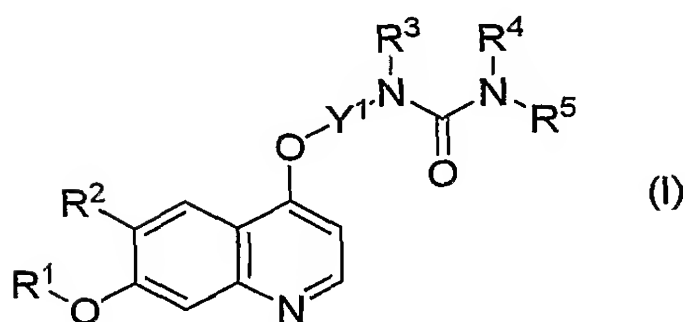
(18) 細胞中の RET の変異の有無を測定し、得られる測定結果から、変異型 RET を発現している細胞を有する患者を選択することを含む、RET キナーゼ阻害物質の投与対象となる患者を選択する方法。

5 (19) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、患者に対する RET キナーゼ阻害物質の治療効果を予測する方法。

(20) 患者の RET キナーゼ阻害物質に対する感受性の程度を予測するために、当該患者由来の細胞中の RET の変異の有無を測定する方法。

前記 RET キナーゼ阻害物質は、

10 一般式 (I)

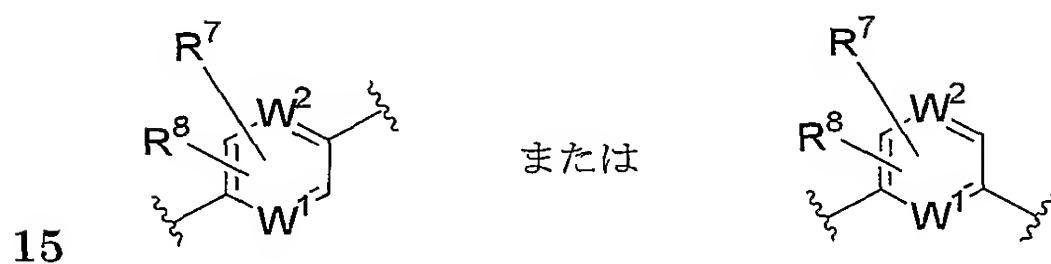


[式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、
 15 式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、
 20 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル
 25 基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CON$

$V^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6}

アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

- 5 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]
- 10 る化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げることができる。

- また、前記 RET キナーゼ阻害物質は、5-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル）-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド（2-ジエチルアミノエチル）アミド、
- 15 N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' -（5-メチル-3-イソキサゾリル）ウレア

および

- 4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7- [3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ] キナゾリン
- 20

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げることができる。

また、本発明は、以下に関する。

- 25 (21) 前記の一般式 (I) で示される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤。
- (22) 5-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル）-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック

ク アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、
N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フ
ェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
および

5 4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メ
トキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤。

10 また、本発明は、好ましくは以下に関する。

(23) 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフ
ェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬
理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する多発性内分泌腫
瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭
15 癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過
形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つ
の疾患に対する治療剤。

(24) 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフ
ェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬
20 理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する甲状腺癌に対す
る治療剤。

(25) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、4
- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ
シ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的
25 に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(26) 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフ
ェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬
理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与するこ

とを特徴とする、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法。

5 (27) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする甲状腺癌の治療方法。

10 (28) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする、疾患の治療方法。

15 (29) 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、
20 またはそれらの溶媒和物の使用。

(30) 甲状腺癌に対する治療剤の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

25 (31) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、

またはそれらの溶媒和物の使用。

- 5 (3 2) 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 10 (3 3) 甲状腺癌に対する治療剤のための 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 15 (3 4) 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物のための 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 20 (3 5) 細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者が 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドもしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性であるか否かを予測する方法。
- 25 (3 6) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する細胞の感受性を分析する方法。
- (3 7) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、

またはそれらの溶媒和物に対して高感受性を示す細胞を選択する方法。

(38) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、

5 またはそれらの溶媒和物に対して高感受性を示す患者を選択する方法。

(39) 細胞中の RET の変異の有無を測定することにより、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、
10 またはそれらの溶媒和物に対する感受性を分析し、得られる結果により患者を分類する方法。

(40) 細胞中の RET の変異の有無を測定し、得られる測定結果から、変異型 RET を発現している細胞を有する患者を選択することを含む、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、
15 またはそれらの溶媒和物の投与対象となる患者を選択する方法。

(41) 細胞中の RET の変異の有無を測定することを含む、患者に対する4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の治療効果を予測する方法。

20 (42) 患者の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する感受性の程度を予測するために、当該患者由来の細胞中の RET の変異の有無を測定する方法。

25 (43) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤。

本発明により、RET キナーゼ阻害物質を含有する、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の
5 粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記治療剤のための RET キナーゼ阻害物質が提供される。

また、本発明により、RET キナーゼ阻害物質を含有する甲状腺癌に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前
10 記治療剤のための RET キナーゼ阻害物質が提供される。

さらに、本発明により、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与することを特徴とする疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記医薬組成物
15 のための RET キナーゼ阻害物質が提供される。

また、本発明により、RET キナーゼ阻害剤が提供される。

さらに、本発明により、RET キナーゼ阻害物質の効果を予測する方法が提供される。

より詳細には、RET キナーゼ阻害物質の効果は、細胞中の RET の変異の有無を
20 指標とすることにより予測することが可能となった。

本発明に係る方法により、患者に化合物を投与することなく、効果を予測することが可能となるため、当該化合物による効果をより期待できる患者を選択することができ、患者の QOL に貢献することが可能となった。

25 図面の簡単な説明

図 1 は、ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) 培養下における RET キナーゼおよび Erk1/2 の活性化 (リン酸化を指標) に対する 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカ

ルボキサミドの効果を示したものである。なお、一番左のレーンは、被検物質を加えずに RET キナーゼおよび Erk1/2 の活性化（リン酸化を指標）を測定したものである。

図 2 は、ヒト甲状腺髄様癌細胞株（TT）皮下移植モデルにおける 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの抗腫瘍効果を示したものである。

図 3 は、ヒト甲状腺髄様癌細胞株（TT）皮下移植モデルにおける腫瘍組織内の RET キナーゼに対する 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの効果を示したものである。（A）は、被検物質の各投与量（10, 30 または 100 mg/kg）での経口投与 2 時間後の RET のリン酸化に対する効果、（B）は、被検物質の 100 mg/kg 投与後の 2、8、12 または 24 時間後の RET のリン酸化に対する効果を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。また、本明細書は、本願優先権主張の基礎となる米国仮出願 60/747,570 号の開示内容を包含する。

1. 本発明の治療剤、医薬組成物、治療方法

（1）RET

本発明において、RET とは、ret proto-oncogene によりコードされるタンパク質であり、例えば、配列番号：2（GenBank アクセッション番号：NM_020975）で表されるアミノ酸配列または配列番号：4（GenBank アクセッション番号：NM_020630）で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを挙げることができる。

配列番号：2で表されるアミノ酸配列は1114aaの長さを有し、配列番号：4で表されるアミノ酸配列は1072aaの長さを有する配列である。

また、ret proto-oncogene は、例えば、配列番号：1（GenBank アクセッション番号：NM_020975）で表される塩基配列のうち、181～3522番の塩基配列からなるポリヌクレオチド、または配列番号：3（GenBank アクセッション番号：NM_020630）で表される塩基配列のうち、181～3396番の塩基配列からなるポリヌクレオチドなどを挙げることができる。

本発明において、これらのRETを、「野生型のRET」と称する場合もある。

10 （2）変異型RET

本発明において、変異型RETは、野生型のRETのアミノ酸配列、例えば、配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、一もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加され、またはそれらの組み合わせにより変異されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、RETキナーゼ活性を有するポリペプチドを挙げるることができる。また、変異型RETは、好ましくは、野生型のRETのアミノ酸配列、例えば、配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、一個のアミノ酸が置換されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、RETキナーゼ活性を有するポリペプチドを挙げるることができる。

ここで、「RETキナーゼ活性」は、RETが自己または他のタンパク質のチロシン残基をリン酸化する活性を意味する。

変異型RETは、例えば、下記（i）～（xix）で表される配列を含むポリペプチドを挙げるることができる。

（i）配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、321番目のグリシンが他のアミノ酸、好ましくはアルギニンに置換されたアミノ酸配列（Journal of Endocrinology Investigation, 28, 905-909, 2005.）、

（ii）配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、533番目のグリシンが他のアミノ酸、好ましくはシステインに置換されたアミノ酸配列（Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88, 5438-5443, 2003.）、

(iii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、609番目のシステインが他のアミノ酸、好ましくはセリンに置換されたアミノ酸配列 (Clin Endocrinol, 63, 676-682, 2005.)、

5 (iv) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、611番目のシステインが他のアミノ酸、好ましくはセリン、チロシンまたはフェニルアラニンに置換されたアミノ酸配列 (European Journal of Human Genetics, 11, 364-368, 2003.、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.)、

10 (v) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、618番目のシステインが他のアミノ酸、好ましくはアルギニン、セリン、グリシンまたはフェニルアラニンに置換されたアミノ酸配列 (American Journal of Pathology, 168, 1262-1275, 2006.、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.)、

15 (vi) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、620番目のシステインが他のアミノ酸、好ましくはアルギニンまたはセリンに置換されたアミノ酸配列 (American Journal of Pathology, 168, 1262-1275, 2006.、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.)、

20 (vii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、630番目のシステインが他のアミノ酸、好ましくはアルギニンまたはチロシンに置換されたアミノ酸配列 (Thyroid, 15, 668-671, 2005.、Biochemical and Biophysical Research Communications, 255, 587-590, 1999.)、

25 (viii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、631番目のアスパラギン酸が他のアミノ酸、好ましくはチロシン、グリシン、アスパラギンまたはアラニンに置換されたアミノ酸配列 (Biochemical and Biophysical Research Communications, 255, 587-590, 1999.)、

(ix) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、634番目のシステインが他のアミノ酸、好ましくはアルギニン、グリシン、チロシン、フェニルアラニン、セリンまたはトリプトファンに置換されたアミノ酸配列 (Biochemical

and Biophysical Research Communications, 255, 587-590, 1999.、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.、Biochemical and Biophysical Research Communications, 207, 1022-1028, 1995.)、

5 (x) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、691番目のグリシンが他のアミノ酸、好ましくはセリンに置換されたアミノ酸配列 (Cancer Research, 66, 1177-1180, 2006.)、

(xi) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、768番目のグルタミン酸が他のアミノ酸、好ましくはアスパラギン酸に置換されたアミノ酸配列 (Clinical Chemistry, 50, 522-529, 2004.、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.)、

(xii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、790番目のロイシンが他のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニンに置換されたアミノ酸配列 (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83, 770-774, 1998.、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.)、

15 (xiii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、791番目のチロシンが他のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニンに置換されたアミノ酸配列 (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83, 770-774, 1998.)、

(xiv) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、804番目のバリンが他のアミノ酸、好ましくはメチオニンに置換されたアミノ酸配列 (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 1104-1109, 2001.)、

20 (xv) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、806番目のチロシンが他のアミノ酸、好ましくはシステインに置換されたアミノ酸配列 (Japanese Journal of Cancer Research, 90, 1-5, 1999.)、

25 (xvi) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、844番目のアルギニンが他のアミノ酸、好ましくはロイシンに置換されたアミノ酸配列 (Exp Clin Endocrinol Diabetes, 108, 128-132, 2000.)、

(xvii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、883番目のアラニンが他のアミノ酸、好ましくはフェニルアラニンまたはチロシンに置換され

たアミノ酸配列 (European Journal of Endocrinology, 142, 573-575, 2000.、
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89, 5823-5827, 2004.)、

(xviii) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、891番目のセ
リンが他のアミノ酸、好ましくはアラニンに置換されたアミノ酸配列 (Journal of
5 Clinical Endocrinology and Metabolism, 89, 4142-4145, 2004.)、

(xix) 配列番号：2または4で表されるアミノ酸配列のうち、918番目のメチ
オニンが他のアミノ酸、好ましくはスレオニンに置換されたアミノ酸配列
(Clinical Cancer Research, 8, 457-463, 2002.)。

また、変異型 RET は、配列番号：2または4に記載されたアミノ酸配列におい
10 て、上記の (i) ~ (xix) に示す置換を少なくとも一つ含むもの、すなわち、コ
ドン 321、533、609、611、618、620、630、631、634、691、768、790、791、804、
806、844、883、891 および 918 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも
一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むものを挙げることが
15 できる。例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列のうち、804番目のバ
リンが他のアミノ酸に置換された変異部位、および806番目のチロシンが他の
アミノ酸に置換された変異部位を含有するアミノ酸配列を含むポリペプチドは、
変異型 RET に含まれる。ここで、変異型 RET に含まれる、上記の (i) ~ (xix)
に示す置換の個数および組み合わせは、特に限定されるものではない。

本発明において、変異型 RET は、好ましくは上記の (iii)、(iv)、(v)、(vi)、
20 (ix)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)、(xviii) または (xix) で表される配列を
含むポリペプチドであり、より好ましくは (ix) または (xix) で表される配列を
含むポリペプチドである。

なお、本明細書中、アミノ酸のアルファベット表記は通常の3文字または1文字で
表すことがある。また、数字の前に表示したアルファベットは、置換前のアミノ酸の
25 1文字表記を示し、数字の後に表示したアルファベットは、置換後のアミノ酸の1文
字表記を示し、数字はアミノ酸配列における当該アミノ酸の存在位置を示すことがあ
る。例えば、上記の (xix) に示すように、918番目のメチオニンがスレオニンに置
換された場合は「M918T」と表示することがある。

また、コドンに続く数字は、アミノ酸配列におけるアミノ酸の存在位置を示すことがある。例えば、「コドン 918 のアミノ酸」は、アミノ酸配列において 9 1 8 番目のアミノ酸を意味する。

5 また、本発明において、変異型 RET は、野生型の RET をコードする遺伝子（以下、「RET 遺伝子」と称する場合がある）が他の遺伝子と再構築された遺伝子によってコードされるポリペプチドであって、RET キナーゼ活性を有するポリペプチドを挙げることができる。また、本発明において、変異型 RET は、例えば、配列番号：1 または 3 に記載された塩基配列からなるポリヌクレオチドのうち、一部のポリヌクレオチドが他の遺伝子と再構築されたポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドであって、RET キナーゼ活性を有するポリペプチドを挙げることができる。さらに、本発明において、変異型 RET は、例えば、配列番号：1 の 181～3522 番の塩基配列からなるポリヌクレオチド、または配列番号：3 の 181～3396 番の塩基配列からなるポリヌクレオチドが他の遺伝子と再構築されたポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドであって、RET キナーゼ活
10 性を有するポリペプチドを挙げることができる。

ここで、「遺伝子の再構築」とは、遺伝子間で組み換えが起こり、その結果、新しい遺伝子ができることをいう。

変異型 RET は、例えば、下記 (i) ～ (xi) のポリペプチドを挙げることができる。下記の (i) ～ (xi) のポリペプチドにおける遺伝子の再構築の態様は、括弧
20 内に示した各文献に記載されている。

(i) RET 遺伝子が H4 (CCDC6、coiled-coil domain containing 6 または D10S170 ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_005436) の遺伝子と再構築された遺伝子（「RET/PTC1」ともいう。）によってコードされるポリペプチド (European Journal of Cancer, 41, 816-821, 2005.、Cell, 60, 557-563, 1990.)、

25 (ii) RET 遺伝子が RI α (PRKAR1A、cAMP-dependent regulatory type I alpha ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_212471) の遺伝子と再構築された遺伝子（「RET/PTC2」ともいう。）によってコードされるポリペプチド (Eur J Endocrinology, 147, 741-745, 2002.)、

(iii) RET 遺伝子が ELE1 (NCOA4、nuclear receptor coactivator 4 または RFG ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_005437) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PTC3」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (European Journal of Cancer, 41, 816-821, 2005.)、

5 (iv) RET 遺伝子が ELE1 (NCOA4、nuclear receptor coactivator 4 または RFG ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_005437) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PTC4」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Oncogene, 13, 1093-1097, 1996.)、

10 (v) RET 遺伝子が RFG5 (GOLGA5、golgin-84 ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_005113) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PTC5」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Cancer Research, 58, 198-203, 1998.)、

15 (vi) RET 遺伝子が hTIF (TRIM24、tripartite motif-containing 24 または PTC6 ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_003852) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PTC6」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Oncogene, 18, 4388-4393, 1999.)、

(vii) RET 遺伝子が RFG7 (TRIM33、tripartite motif-containing 33、PTC7 ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_033020) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PTC7」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Cancer Research, 60, 2786-2789, 2000.)、

20 (viii) RET 遺伝子が kinectin (KTN1、kinectin 1 ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_182926) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PTC8」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Cancer Research, 60, 7028-7032, 2000.、Cancer Research, 60, 2786-2789, 2000.)、

25 (ix) RET 遺伝子が ELKS (RAB6IP2 または RAB6 interacting protein 2 ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_178037) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/ELKS」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Genes Chromosomes Cancer, 25, 97-103, 1999.)、

(x) RET 遺伝子が PCM-1 (PCM1 または pericentriolar material 1 ともいう。

GenBank アクセッション番号：NM_006197) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RET/PCM-1」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Oncogene, 19, 4236-4242, 2000.)。

5 (xi) RET 遺伝子が RFP (ret finger protein ともいう。GenBank アクセッション番号：NM_006510) の遺伝子と再構築された遺伝子 (「RFP-RET」ともいう。) によってコードされるポリペプチド (Endocrinology, 145, 5448-5451, 2004.)。

RET の変異の有無は、RET の遺伝子配列または RET 遺伝子の転写産物である mRNA の配列を解析することにより調べることができる。配列の解析方法は、例えば、ジデオキシヌクレオチドチェーンターミネーション法 (Sanger et al. (1977) Proc. 10 Natl. Acad. Sci. USA 74: 5463) などを挙げることができる。適当な DNA シークエンサーを利用して配列を解析することも可能である。

また、RET の変異の有無は、例えば、in situ ハイブリダイゼーション、ノーザンブロット解析、DNA マイクロアレイ、RT-PCR、SSCP-PCR (Single-Strand Conformation Polymorphism-PCR) などの方法により解析することもできる。これ 15 らの方法は、常法に従い行うことができる (Clinical Cancer Research, 8, 457-463, 2002.)。

さらに、RET の変異の有無は、例えば、免疫化学的方法 (例えば、免疫組織化学的方法、免疫沈降法、ウェスタンブロット、フローサイトメトリー、ELISA、RIA など) により解析することもできる。これらの方法は、常法に従い行うことが 20 できる。

変異型 RET の有無を PCR で解析するために、プライマーの配列は、常法に従い設計することができる。プライマーの配列は、例えば、Primer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems) を用いて設計することができる。

また、変異型 RET の有無を PCR で解析するために、例えば、表 1 に記載のプライマーを用いることができる。例えば、RET/PTC1 を解析するためには、配列番号： 25 5 および 6 に記載の配列からなるポリヌクレオチドをプライマーとすることができる。

表 1

解析対象となる変異型 RET	プライマー 1	プライマー 2
RET/PTC1	配列番号 : 5	配列番号 : 6
RET/PTC2	配列番号 : 7	配列番号 : 6
RET/PTC3	配列番号 : 8	配列番号 : 9
RET/PTC4	配列番号 : 10	配列番号 : 11
RET/PTC5	配列番号 : 12	配列番号 : 13
RET/PTC6	配列番号 : 12	配列番号 : 14
RET/PTC7	配列番号 : 12	配列番号 : 15
RET/PTC8	配列番号 : 12	配列番号 : 16
RET/ELKS	配列番号 : 17	配列番号 : 18
RET/PCM-1	配列番号 : 19	配列番号 : 20

表 1 は、解析対象となる変異型 RET に対するプライマーの一例を示したものである。

5 以下に、配列番号 : 5 ~ 20 に記載の塩基配列を示す。

配列番号 : 5 ATT GTC ATC TCG CCG TTC

配列番号 : 6 TGC TTC AGG ACG TTG AAC

配列番号 : 7 TAT CGC AGG AGA GAC TGT GAT

配列番号 : 8 TGG AGA AGA GAG GCT GTA TC

10 配列番号 : 9 CGT TGC CTT GAC TTT TC

配列番号 : 10 TGC CCC TTC AGT GTT CCT ACT

配列番号 : 11 CTT GAT AAC ACT GGC AGG TT

配列番号 : 12 GAG GCG TTC TCT TTC AGC AT

配列番号 : 13 TGG AAG AAC TTC GGC ATG AG

15 配列番号 : 14 GAA TTC ACA GCC ACC AAG TG

配列番号： 1 5 CTA CTT AGC TTT CCA AGT GG

配列番号： 1 6 GGG ACA GAC ACC TTT GGA AAT A

配列番号： 1 7 GTTGAAGGAGTCCTTGACTG

配列番号： 1 8 CTTTCAGCATCTTCACGG

5 配列番号： 1 9 AGTGAAGTTTCTACCATCC

配列番号： 2 0 GCGTTCTCTTTCAGCATCT

(3) 変異型 RET を発現している細胞

10 本発明において、変異型 RET を発現している細胞は、好ましくは多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫の細胞である。また、本発明において、変異型 RET を発現している細胞は、好ましくは甲状腺癌の細胞である。

15 (4) 本発明の RET キナーゼ阻害物質

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

「ハロゲン原子」の好適な例としては、フッ素原子、塩素原子をあげることができる。

20 本明細書において、「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が 1 ～ 6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基 (n-プロピル基)、2-プロピル基 (i-プロピル基)、2-メチルー1-プロピル基 (i-ブチル基)、2-メチルー2-プロピル基 (t-ブチル基)、1-ブチル基 (n-ブチル基)、2-ブチル基 (s-ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、
25 3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー2-ペン

チル基、3-メチルー2-ペンチル基、4-メチルー2-ペンチル基、2-メチルー3-ペンチル基、3-メチルー3-ペンチル基、2, 3-ジメチルー1-ブチル基、3, 3-ジメチルー1-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-ブチル基、2-エチルー1-ブチル基、3, 3-ジメチルー2-ブチル基、2, 3-ジメチルー2-ブチル基
5 などがあげられる。

「C₁₋₆アルキル基」の好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロピル基、2-メチルー2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基をあげることができる。

本明細書において、「C₁₋₆アルキレン基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。
10

本明細書において、「C₂₋₆アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数が2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。
15

本明細書において、「C₂₋₆アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数が2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。
20

本明細書において、「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数が3~8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基（ノルボルニル基）、ビスクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル基などがあげられる。
25

「C₃₋₈シクロアルキル基」の好適な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基をあげることができる。

本明細書において、「C₆₋₁₀アリール基」とは、炭素数が6～10個の芳香族性の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基などがあげられる。

「C₆₋₁₀アリール基」の好適な例としては、フェニル基をあげることができる。

本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

本明細書において、「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

本明細書において、「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (a) 環を構成する原子の数が3～10個であり、
- (b) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、

(c) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、

(d) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1～3個含んでいてもよい、

(e) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。

具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

本明細書において、「C₁₋₆アルコキシ基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基 (n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基 (i-プロポキシ基)、2-メチルー1-プロポキシ基 (i-ブトキシ基)、2-メチルー2-プロポキシ基 (t-ブトキシ基)、1-ブトキシ基 (n-ブトキシ基)、2-ブトキシ基 (s-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチルー1-ブトキシ基、3-メチルー1-ブトキシ基、2-メチルー2-ブトキシ基、3-メチルー2-ブトキシ基、2, 2-ジメチルー1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチルー1-ペンチルオキシ基、3-メチルー1-ペンチルオキシ基、4-メチルー1-ペンチルオキシ基、2-メチルー2-ペンチルオキシ基、3-メチルー2-ペンチルオキシ基、4-メチルー2-ペンチルオキシ基、2-メチルー3-ペンチルオキシ基、

3-メチルー3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチルー1-ブトキシ基、3, 3-ジメチルー1-ブトキシ基、2, 2-ジメチルー1-ブトキシ基、2-エチルー1-ブトキシ基、3, 3-ジメチルー2-ブトキシ基、2, 3-ジメチルー2-ブトキシ基などがあげられる。

- 5 「C₁₋₆アルコキシ基」の好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチルー1-プロポキシ基、2-メチルー2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基をあげることができる。

- 本明細書において、「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチルー1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチルー2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチルー1-ブチルチオ基、3-メチルー1-ブチルチオ基、2-メチルー2-ブチルチオ基、3-メチルー2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチルー1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチルー1-ペンチルチオ基、3-メチルー1-ペンチルチオ基、4-メチルー1-ペンチルチオ基、2-メチルー2-ペンチルチオ基、3-メチルー2-ペンチルチオ基、4-メチルー2-ペンチルチオ基、2-メチルー3-ペンチルチオ基、3-メチルー3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチルー1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチルー1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチルー1-ブチルチオ基、2-エチルー1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチルー2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチルー2-ブチルチオ基などがあげられる。

- 「C₁₋₆アルキルチオ基」の好適な例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチルー1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチルー2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (s-ブチルチオ基) をあげることができる。

本明細書において、「C₃₋₈シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C₃₋₈シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチルオキシ基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチルオキシ基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルオキシ基(ノルボルニルオキシ基)、ビスクロ[3. 3. 0]オクチルオキシ基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチルオキシ基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルオキシ基などがあげられる。

- 10 「C₃₋₈シクロアルコキシ基」の好適な例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基をあげることができる。

本明細書において、「モノーC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、

- 15 メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチルー1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチルー2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチルー1-ブチルアミノ基、3-メチルー1-ブチルアミノ基、2-メチルー2-ブチルアミノ基、3-メチルー2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルー1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチルー1-ペンチルアミノ基、3-メチルー1-ペンチルアミノ基、4-メチルー1-ペンチルアミノ基、2-メチルー2-ペンチルアミノ基、3-メチルー2-ペンチルアミノ基、4-メチルー2-ペンチルアミノ基、2-メチルー3-ペンチルアミノ基、3-メチルー3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチルー1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチルー1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチルー1-ブチルアミノ基、2-エチルー1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチルー2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチルー2-ブチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 C_{1-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ- n -プロピルアミノ基、N, N-ジ- i -プロピルアミノ基、N, N-ジ- n -ブチルアミノ基、N, N-ジ- i -ブチルアミノ基、N, N-ジ- s -ブチルアミノ基、N, N-ジ- t -ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N- n -プロピル-N-メチルアミノ基、N- i -プロピル-N-メチルアミノ基、N- n -ブチル-N-メチルアミノ基、N- i -ブチル-N-メチルアミノ基、N- s -ブチル-N-メチルアミノ基、N- t -ブチル-N-メチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「 C_{2-7} アシル基」とは、上記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などがあげられる。

本明細書において、「 C_{2-7} アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロポキシカルボニル基などがあげられる。

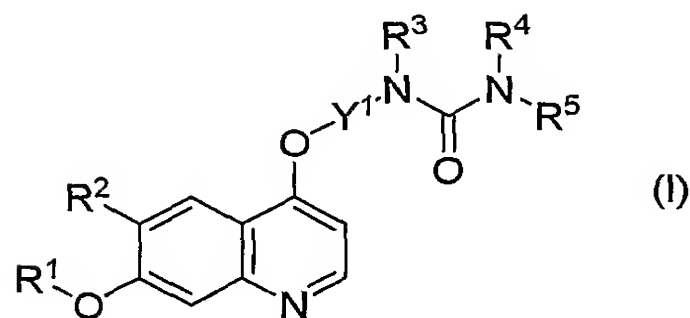
本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」ことを意味し、置換基の具体例としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、アミノ基、シリル基、メタンスルホニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-7} アシル基または C_{2-7} アルコキシカルボニル基などをあげることができる。ただし、

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-7} アシル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

<置換基群>

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルチオ基。

本発明において、RET キナーゼ阻害物質は、例えば、
一般式 (I)



で表される化合物を挙げることができる。

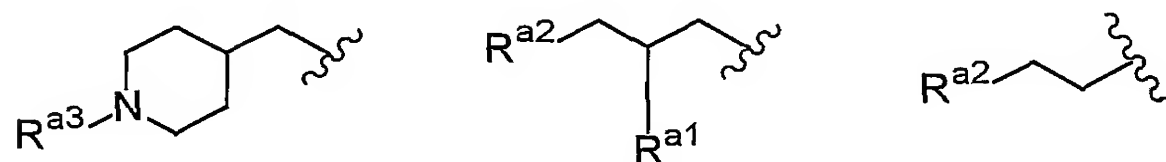
(i) R^1

R^1 は、式- $V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式- $CONR^6$ -で表される基、式- SO_2NR^6 -で表される基、式- NR^6SO_2 -で表される基、式- NR^6CO -で表される基または式- NR^6 -で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_1

–₆アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2–6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2–6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{3–8}シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC_{6–10}アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する。

R¹の好適な例としては、C_{1–6}アルキル基があげられる。ただし、この場合、R¹は、C_{1–6}アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C_{1–6}アルコキシ基、アミノ基、モノ–C_{1–6}アルキルアミノ基およびジ–C_{1–6}アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。

10 R¹のより好適な例としては、メチル基または式



(式中、R^{a3}はメチル基を意味する；R^{a1}は水素原子または水酸基を意味する；R^{a2}は、メトキシ基、エトキシ基、1–ピロリジニル基、1–ピペリジニル基、4–モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) の

15 いずれかで表される基があげられる。

R¹のさらに好適な例としては、メチル基または2–メトキシエチル基があげられる。

(ii) R²

20 R²は、シアノ基、置換基を有していてもよいC_{1–6}アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC_{2–7}アルコキシカルボニル基または式–C(=O)N^{a11}V^{a12} (式中、V^{a11}は、水素原子、置換基を有していてもよいC_{1–6}アルキル基、置換基を有していてもよいC_{2–6}アルケニル基、置換基を有していてもよいC_{2–6}アルキニル基、置換基を有していてもよいC_{3–8}シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC_{6–10}アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V^{a12}は、水素原子、置換基を有していてもよいC_{1–6}ア

ルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環

5 式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する。

R^2 の好適な例としては、シアノ基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} および V^{a12} は、前記定義と同じ意味である。) で表される基があげられる。

10 R^2 のより好適な例としては、シアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

15 R^2 のさらに好適な例としては、式 $-CONHV^{a17}$ (式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。) で表される基があげられる。

R^2 のもっとも好適な例としては、式 $-CONHV^{a18}$ (式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基があげられる。

20 (iii) Y^1

Y^1 は、式



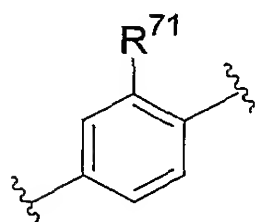
(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換

25

基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

- 5 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する。

Y^1 の好適な例としては、式



- 10 （式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。）で表される基があげられる。

(iv) R^3 および R^4

- 15 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。

R^3 および R^4 の好適な例としては、水素原子があげられる。

20 (v) R^5

- 25 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R^5 の好適な例としては、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル

基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基があげられる。

- 5 R^5 のより好適な例としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{6-10} アリール基（ただし、 R^5 は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい）があげられる。

- 10 R^5 のさらに好適な例としては、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基があげられる。

また、一般式 (I) で表される化合物の好適な例としては、

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

- 15 N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- シクロプロピルウレア、

N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R)-3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

- 20 N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R)-2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

- 25 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N 6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミ

ド、

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'-シクロプロピルウレア、

5 N6-(2-ヒドロキシエチル) -4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4-(3-クロロ-4-(cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-(2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

15 N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-(2-(4-モルホリノ) エトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-((2R) テトラヒドロ-2-フランメチル) -4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-((2R) -2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ) プロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

10 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

15 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

20 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

25 4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)

カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) アミド

5 および

N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレアを挙げることができる。

さらに、一般式 (I) で表される化合物のより好適な例としては、

10 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 N-6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

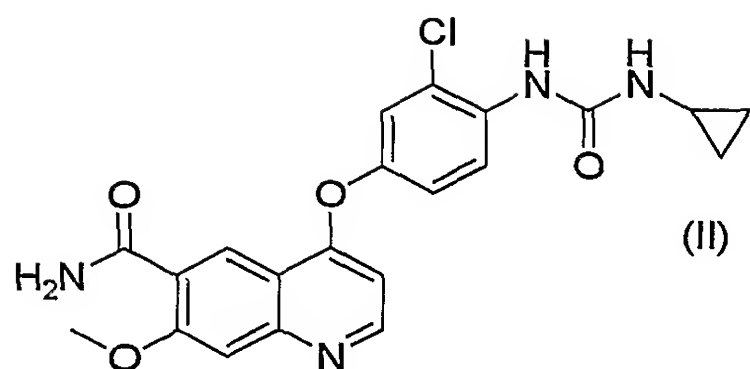
4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

20 N-6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを挙げることができる。

また、一般式 (I) で表される化合物のさらに好適な例としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (式 (II) 参照) を挙げることができる。

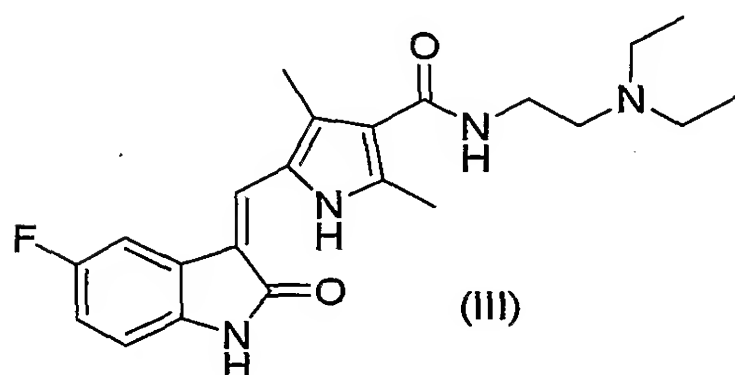
25 RET キナーゼ阻害物質の最も好適な例としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩を挙げることができる。



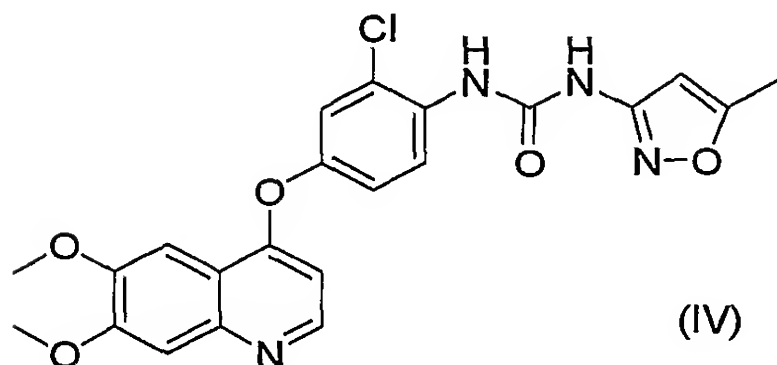
一般式 (I) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/32872 号パンフレット (W002/32872) および国際公開第 2005/063713 号パンフレット (W02005/063713) に記載された方法によって製造することができる。

また、本発明において、RET キナーゼ阻害物質は、例えば、

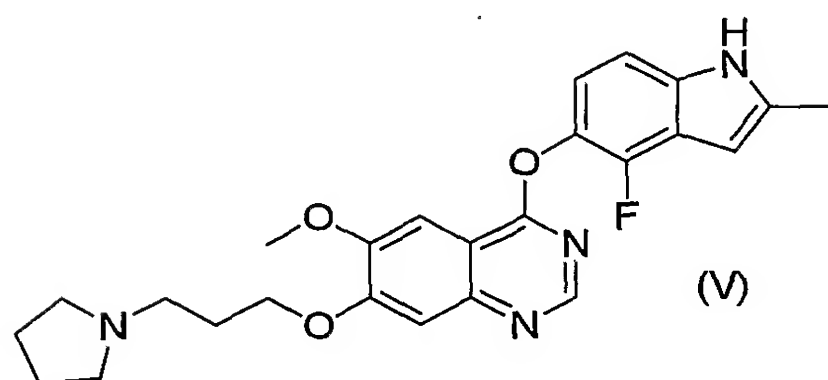
5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド (以下、「SU11248」ともいう。Clinical Cancer Research, 9, 327-337, 2003、Journal of Medicinal Chemistry., 46: 1116-9, 2003.、W001/060814) (式 (III) 参照)、



15 N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (以下、「KRN951」ともいう。W002/088110) (式 (IV) 参照)、



4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(以下、「AZD2171」ともいう。Cancer Research. 65:4389-400, 2005、W000/47212)(式(V)参照)、



などを挙げることができる。

SU11248、KRN951 および AZD2171 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

- 10 本発明において、RET キナーゼ阻害物質は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における上記 RET キナーゼ阻害物質は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩およびギ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、安息香酸、
- 15 メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸塩などを挙げるすることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アル
- 20 ギニン、リジンなどの有機塩基塩、アンモニウム塩などを挙げるすることができる。

また、本発明において、RET キナーゼ阻害物質は、これら化合物の溶媒和物および光学異性体が存在する場合には、それらの溶媒和物および光学異性体が含まれる。溶媒和物は、例えば、水和物、非水和物などを挙げることができ、好ましくは水和物を挙げるすることができる。溶媒は、例えば、水、アルコール（例えば、

メタノール、エタノール、n-プロパノール)、ジメチルホルムアミドなどを挙げる
ことができる。

さらに、本発明において、RET キナーゼ阻害物質は、結晶でも無結晶でもよく、
また、結晶多形が存在する場合には、それらのいずれかの結晶形の単一物であつ
5 ても混合物であつてもよい。

また、本発明において、RET キナーゼ阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水
分解、抱合などの代謝を受ける RET キナーゼ阻害物質をも包含する。また、本発
明において、RET キナーゼ阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代
謝を受けて RET キナーゼ阻害物質を生成する化合物をも包含する。

10

なお、本発明の RET キナーゼ阻害物質は、RET キナーゼ活性を阻害する活性(「RET
キナーゼ阻害活性」とも称する場合がある)を有するものである。本発明の RET
キナーゼ阻害物質は、RET の有するキナーゼ活性を阻害する作用を有すればよく、
その阻害の程度には限定されない。RET キナーゼ阻害物質の有する RET キナーゼ
15 阻害活性の測定方法は、例えば、Cell free キナーゼアッセイ、ウエスタンブロッ
ット、細胞増殖アッセイ、生存アッセイなどがあげられる。細胞増殖アッセイは、
例えば、トリチウムチミジン取り込み法、MTT 法、XTT 法 (cell counting kit-8
(同仁化学株式会社))、アラマーブルー法、ニュートラルレッド法、BrdU 法、
Ki67 染色法、PCNA 染色法などがあげられる。生存アッセイは、例えば、TUNNEL
20 染色法、Caspase-3 切断検出法、PARP 切断検出法などがあげられる。これらの方
法は、常法に従い行うことができる (Blood. 2005, 105, 2941-2948., Molecular
Cancer Therapeutics. 2005, 4, 787-798.)。

20

以下、RET キナーゼ阻害活性の測定方法の一例について記載する。

25

RET キナーゼ阻害活性は、Cell free キナーゼアッセイによって測定することが
できる。

RET は、常法に従い遺伝子工学的手法により作製することができる。例えば、
Baculovirus Expression System の方法により、昆虫細胞 (Spondoptea frugiperda

9 (Sf9)) にヒトリコンビナント GST 融合タンパク質、ヒトリコンビナントヒスチジンタグ融合タンパク質などとして発現させることができる。また、発現させたリコンビナントタンパク質は、アフィニティークロマトグラフィー（例えば、GSH-agarose（シグマ社製）または Ni-NTH-agarose（キアゲン社製）など）により精製することができる。タンパク質の純度および同定は、SDS-PAGE、銀染色および RET に対する特異的抗体を用いたウエスタンブロットにより確認することができる。

Cell free キナーゼアッセイは、以下の通りに行うことができる。

まず、プレート（例えば、96 ウェル、384 ウェルなど）の各ウェルに、標準反応液 20 μ l、ATP 溶液 5 μ l、被検物質 5 μ l、RET リコンビナントタンパク質 50 ng を含む溶液 10 μ l およびビオチン化修飾 Poly (Glu, Tyr)_{4:1}125 ng を含む溶液 10 μ l の混合溶液を順次加えることができる。

このキナーゼ反応液 50 μ l には、60 mM HEPES-NaOH (pH7.5)、3 mM MgCl₂、3 mM MnCl₂、3 μ M Na-orthovanadate、1.2 mM DTT、50 μ g/ml PEG₂₀₀₀₀、1 μ M ATP などを含ませることができる。このとき、ATP は、[γ -³²P]-ATP、[γ -³³P]-ATP などの放射性同位体で標識した ATP を用いることができる。

反応液を、所定の時間インキュベーションした後、2% (v/v) H₃PO₄ 溶液 50 μ l を添加することにより反応を停止させることができる。

各ウェルは、適宜洗浄操作を行うことができる。

ATP の取り込み量を測定することにより RET キナーゼ阻害活性を評価することができる。上記の放射性同位体標識 ATP を用いた場合は、ATP の取り込み量は、プレート上に捕捉された放射活性をシンチレーションカウンタで測定することで評価することができる。

上記の方法により、化合物の RET キナーゼ阻害活性を評価することができる。

(5) 治療剤、医薬組成物、治療方法

本発明の治療剤は、RET キナーゼ阻害物質を含有するものであり、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭

癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤である。また、本発明の治療剤は、RET キナーゼ阻害物質を含有するものであり、甲状腺癌に対する治療剤である。本発明の治療剤は、好ましくは

5 変異型 RET を発現している細胞を含む疾患に対して使用される。

本発明の治療剤は、上記疾患の治療の必要のある生体、すなわち、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

また、本発明の医薬組成物は、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物である。

10

本発明の医薬組成物は、変異型 RET を発現していることを特徴とする疾患に対する治療剤として使用することができる。変異型 RET を発現していることを特徴とする疾患としては、例えば、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、

15 ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症、消化管の粘膜神経腫などを挙げることができる。

本発明の医薬組成物は、生体、すなわち、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。本発明において、当該生体は、変異型 RET を発現している細胞を含む生体

20 である。

本発明において、治療剤には、予後改善剤および再発予防剤なども含まれる。癌または腫瘍の治療剤の場合は、治療剤には、抗腫瘍剤および癌転移抑制剤なども含まれる。

治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、または疾患マーカーの値により確認することができる。

25

本発明の治療剤または医薬組成物を使用する場合、RET キナーゼ阻害物質の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特

に限定されないが、通常成人（体重 60 Kg） 1 日あたり 0.1～1000 mg、好ましくは 0.5～100 mg、さらに好ましくは 1～30 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

5 本発明の RET キナーゼ阻害物質を有効成分として含む治療剤または医薬組成物は、そのまま用いることもできるが、通常、適当な添加剤を混和し製剤化したものを使用することもできる。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、
10 所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。以下に上記添加剤の例を挙げる。

賦形剤：乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、
15 リン酸水素カルシウム

結合剤：例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール

20 滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアрилナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ

崩壊剤：結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム
25

着色剤：三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 β -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ

等、医薬品に添加することが許可されているもの

矯味矯臭剤：ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末

乳化剤または界面活性剤：ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、
5 ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル

溶解補助剤：ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド

懸濁化剤：前記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニル
10 ピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子

等張化剤：ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール

緩衝剤：リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液

防腐剤：メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルア
15 ルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸

抗酸化剤：硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール

安定化剤：一般に医薬に使用されるもの

吸収促進剤：一般に医薬に使用されるもの

また、必要に応じて、ビタミン類、アミノ酸等の成分を配合してもよい。

20 また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤等の経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の外用剤または注射剤を挙げることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせる製剤化することができる。なお、
25 必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせる製剤化することができる。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化することができる。注射剤は、点滴、筋注、皮下注、皮内注、静注などの方法で使用する事ができる。

5 本発明は、RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療方法を含むものである。また、本発明は、RET キナーゼ阻
10 害物質を患者に有効量投与することを特徴とする甲状腺癌に対する治療方法を含むものである。

さらに、本発明は、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して RET キナーゼ阻害物質を有効量投与することを特徴とする疾患の治療方法をも含むものである。本発明において、上記疾患は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分
15 泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患であることが好ましい。

本発明の治療方法において、RET キナーゼ阻害物質の投与経路および投与方法
20 は特に限定されないが、上記本発明の治療剤または医薬組成物の記載を参照することができる。

本発明は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される
25 少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用を含むものである。また、本発明は、甲状腺癌に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用を含むものである。

さらに、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、

RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用をも含むものである。本発明の使用において、上記医薬組成物は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、
5 副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤として有用である。

本発明は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される
10 少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質を含むものである。また、本発明は、甲状腺癌に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質を含むものである。

さらに、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物のための RET キナーゼ阻害物質をも
15 含むものである。本発明において、上記医薬組成物は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤として有用である。

20

また、本発明により、一般式 (I) で示される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤が提供される。

一般式 (I) で示される化合物は、上記のとおりであるが、好ましくは 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-
25 メトキシ-6-キノリンカルボキサミドである。

さらに、本発明により、5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-

カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド (SU11248)、
N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニ
ル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (KRN951)

および

- 5 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ]-6-メトキ
シ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン (AZD2171)
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許
容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤が提供され
る。

- 10 本発明の RET キナーゼ阻害剤の有する RET キナーゼ阻害活性は、前述のように
測定することができる。

本発明の RET キナーゼ阻害剤は、化合物をそのまま用いることもできるし、前
記の適当な添加剤を混和し、製剤化したものを使用することもできる。

- 15 本発明 RET キナーゼ阻害剤の用法、用量は、上記の治療剤または医薬組成物の
記載を参照することができる。

また、本発明には、RET キナーゼ阻害剤の製造のための一般式 (I) で示される
化合物、SU11248、KRN951 および AZD2171 からなる群から選択される少なくと
も一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物
の使用も含まれる。

- 20 さらに、本発明は、一般式 (I) で示される化合物、SU11248、KRN951 および AZD2171
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許
容される塩、またはそれらの溶媒和物による、RET キナーゼの阻害方法も含まれ
る。本発明の方法において、当該化合物等の用法、用量は特に限定されないが、
上記の治療剤または医薬組成物の記載を参照することができる。

25

2. 感受性を予測する方法

本発明は、細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者が本発明の RET キナ
ーゼ阻害物質に対して高感受性であるか否かを予測する方法を提供する。RET キ

ナーゼ阻害物質に対して感受性の高い患者は、当該物質による治療効果をより期待できる患者である。

本発明の方法において、患者は、好ましくは多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性
5 甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の患者である。

(1) 細胞中の RET の変異の有無を測定する工程

本工程において、細胞は、患者より取り出された細胞が好ましい。そして、細胞は、例えば、患者より外科的処置（例えば、バイオプシーなど）にて摘出することにより得ることができる。また、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫などの遺伝的な変異に起因する疾患では、細胞は、血液細胞を使用することが好ましい。

15 RET の変異の有無は、前述の方法により測定することができる。

(2) 患者が RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性であるか否かを予測する工程

本工程では、好ましくは (1) で測定した細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者が RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性であるか否かを予測することができる。すなわち、測定した細胞において、変異型 RET を発現している場合には、患者が RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性であると判断することができる。

本発明の別の態様として、(1) の測定結果を指標に用いて、RET キナーゼ阻害物質に対する細胞の感受性を分析する方法をあげることができる。すなわち、(1) の測定結果から、細胞が変異型 RET を発現しているときは、当該細胞は、変異型 RET を発現していない細胞に比べて RET キナーゼ阻害物質に対する高い感受性を示すと判断することができる。

また、本発明の別の態様として、(1) の測定結果を指標に用いて、RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性を示す細胞または患者を選択する方法をあげることができる。すなわち、(1) の測定結果から、細胞が変異型 RET を発現しているときは、当該細胞または当該細胞を有する患者は RET キナーゼ阻害物質に対する高感受性を示すと判断できる。したがって、このような細胞または患者を、RET キナーゼ阻害物質に対する高感受性を示す細胞または患者として選択することができる。

また、本発明の別の態様として、(1) の測定結果を指標に用いて、RET キナーゼ阻害物質に対する感受性を分析し、分析結果によって患者を分類する方法をあげることができる。すなわち、本発明の方法において、(1) の測定結果から、上記のように RET キナーゼ阻害物質に対する感受性を分析し、この分析結果に基づいて、所定の細胞を含む患者を分類することができる。例えば、患者を、変異型 RET を発現している細胞を含むグループと、発現していない細胞を含むグループとに分類することができる。あるいは、患者を、RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性を示すグループと、それ以外のグループとに分類することができる。

また、本発明の別の態様として、(1) の測定結果から、変異型 RET を発現している細胞を有する患者を選択することを含む、RET キナーゼ阻害物質の投与対象となる患者を選択する方法をあげることができる。変異型 RET を発現している細胞を有する患者は、RET キナーゼ阻害物質の投与対象となる。

また、本発明の別の態様として、(1) の測定結果から、患者に対する RET キナーゼ阻害物質の治療効果を予測する方法をあげることができる。本発明の方法において、(1) の測定の結果、細胞が、変異型 RET を発現しているときは、RET キナーゼ阻害物質に対して高い感受性を示すと判断できるため、当該細胞または当該細胞を有する患者における当該物質の治療効果は高いと予測することができる。

また、本発明には、患者の RET キナーゼ阻害物質に対する感受性の程度を予測するために、当該患者由来の細胞中の RET の変異の有無を測定する方法が含まれる。当該測定方法は、上記 (1) に示すとおりである。

RET の変異の有無を測定することにより、患者の RET キナーゼ阻害物質に対す

る感受性の程度を予測することが可能となる。

本工程において、RET キナーゼ阻害物質は、前述のとおりであるが、好ましくは 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許

5 容される塩、またはそれらの溶媒和物である。

本発明に係る方法は、RET キナーゼ阻害物質を患者に投与する前に、当該患者における RET キナーゼ阻害物質の有効性の程度を予測するのに用いることができる。そして、RET キナーゼ阻害物質の有する効果をより期待できる患者を選択して、疾患の治療を行うことができる。したがって、本発明は、臨床上非常に有用

10 である。

本発明は、本発明の方法に用いるための、RET の変異の有無を測定するための検査用キットを提供する。本発明の検査用キットは、測定において使用される上記試薬を含むものである。本発明の検査用キットにより、患者が RET キナーゼ阻

15 害物質に対して高感受性であるか否かを予測することができる。

また、本発明は、上記予測のための当該検査用キットの使用も含む。

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

20

[実施例 1] RET キナーゼ阻害物質の RET キナーゼ阻害活性の測定

被検物質の RET キナーゼ阻害活性は、ProQinase 社 (Freiburg, ドイツ, GmbH) への委託試験として実施された。RET キナーゼ阻害活性は、具体的には、下記のように測定した。

25 1. RET の発現および精製

RET は、Baculovirus Expression System の方法により、昆虫細胞 (Spondoptea frugiperda 9 (Sf9)) にヒトリコンビナント GST 融合タンパク質として発現させた (以下、「RET リコンビナントタンパク質」と称する場合がある)。発現させた

RET リコンビナントタンパク質は、GSH-agarose（シグマ社製）または Ni-NTH-agarose（キアゲン社製）を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。タンパク質の純度および同定は、SDS-PAGE 銀染色ならびに RET に対する特異的抗体を用いたウエスタンブロット法により確認した。

5

2. RET キナーゼ活性に対する阻害活性の測定

まず、ストレプトアビジンコートされた 96 ウェル FlashPlate（Perkin Elmer/NEM 社製）の各ウェルに、標準反応液 20 μ L、ATP 溶液（H₂O で希釈）5 μ L、被検物質 5 μ L（10%ジメチルスルホキシド水溶液）、及び RET リコンビナントタンパク質 50 ng を含む溶液 10 μ L とビオチン化修飾 Poly (Glu, Tyr)_{4:1} 125 ng を含む溶液 10 μ L の混合溶液を順次加えた。このキナーゼ反応液 50 μ L には、60 mM HEPES-NaOH（pH7.5）、3 mM MgCl₂、3 mM MnCl₂、3 μ M Na-orthovanadate、1.2 mM DTT、50 μ g/ml PEG₂₀₀₀₀、1 μ M [γ -³³P]-ATP が含まれていた。

被検物質には、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（メタンスルホン酸塩）、6-[2-（メチルカルバモイル）フェニルスルファニル]-3-E-[2-（ピリジン-2-イル）エテニル]インダゾール（以下、「AG013736」と称する場合がある）、SU11248、KRN951 または AZD2171 を用いた。

なお、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、国際公開第 02/32872 号パンフレット（W002/32872）および国際公開第 2005/063713 号パンフレット（W02005/063713）の記載に基づいて製造した。

また、AG013736 は、国際公開第 01/002369 号パンフレット（W001/002369）の記載に基づいて製造した。さらに、SU11248 は、国際公開第 01/060814 号パンフレット（W001/060814）の記載に基づいて製造した。また、KRN951 は、国際公開第 02/088110 号パンフレット（W002/088110）の記載に基づいて製造した。AZD2171 は、国際公開第 00/47212 号パンフレット（W000/47212）の記載に基づいて製造した。

次に、反応液を、30℃で 80 分間インキュベーションした後、2% (v/v) H_3PO_4 溶液 50 μl を添加することにより反応を停止させた。

96 ウェルプレート of 各ウェルを、0.9% (w/v) の NaCl 溶液 200 μl により 2 回洗浄および吸引を行った。

5 $^{33}\text{P}_i$ の取り込み量は、プレート上に捕捉された放射活性を microplate scintillation counter (Microbeta, Wallac 製) により測定することで評価した。

操作は、BeckmanCoulter/Sagian robotic system により行った。

RET キナーゼ活性を 50 %阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC_{50}) は、各濃度 (10 μM から 0.0003 μM まで 10 ポイント) における ^{33}P 比放射活性を用いて、

10 Prism 3.03 (Windows, Graphpad, San Diego, California, USA) を用いて算出した。

その際、RET リコンビナントタンパク質を含まず基質 Poly(Glu, Tyr)_{4:1} のみを入れた場合の値を 0 %値とし、被検物質を入れないで RET リコンビナントタンパク質と基質 Poly(Glu, Tyr)_{4:1} を入れた場合の値を 100 %値とした。

15 各濃度の被検物質存在下におけるキナーゼ活性は、それぞれの放射活性の値から 0 %値を差し引いた値が、100 %値から 0 %値を引いた値に対して何パーセントに相当するかを算出し、この比率 (%) により RET キナーゼ活性を 50 %阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

20 その結果、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、RET キナーゼ阻害活性を有すること ($\text{IC}_{50} = 35 \text{ nM}$) が明らかとなった。また、SU11248、KRN951、AZD2171 は、RET キナーゼ阻害活性を有すること (それぞれ $\text{IC}_{50} = 64, 92, 75 \text{ nM}$) が明らかになった。AG013736 は、 $\text{IC}_{50} = 5600 \text{ nM}$ であった。さらに、各被検物質の RET キナーゼ阻害活性には、程度の差があることが明らかになった。

25

[実施例 2] ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) におけるリガンド非依存性 RET リン酸化に対する RET キナーゼ阻害物質の効果

1. 細胞抽出液の調製

ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT、ATCC より購入) を、15 % FBS を含む RPMI1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁した。なお、TT は、野生型 RET のアミノ酸配列において、コドン 634 のシステインがトリプトファンに変異した RET を発現している細胞である (Biochemical and Biophysical Research Communications, 207, 1022-1028, 1995.)。その細胞懸濁液 (4×10^5 個/mL) 2 mL/well を細胞培養用 6 ウェルプレート (FALCON 社より購入) に加え、5 % CO₂ インキュベーター中 (37 °C) で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、1.8 mL の 15 % FBS を含む RPMI1640 培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) (15 % FBS を含む RPMI1640 培地で希釈) を 0.2 mL 加えて、5 % CO₂ インキュベーター中 (37 °C) で 1 時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルを PBS 400 μ L で洗浄し、そこへ可溶化緩衝液 (50 mM Hepes (pH7.4), 150 mM NaCl, 10 % (v/v) グリセロール、1 % Triton X-100, 1.5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA (pH 8.0), 100 mM NaF, 1 mM PMSF, 10 μ g/mL Aprotinin, 50 μ g/mL Leupeptin, 1 μ g/mL Pepstatin A, 1 mM Na₃VO₄) を 100 μ L 加えた。この溶液を含む細胞をスクレイパーで回収し、4°C、15 分、15,000 rpm にて処理し、上清に SDS buffer を加えた後に 94 °C、5 分処理を行なうことで、タンパク質を可溶化させ、それを細胞抽出液として 20 μ g/10 μ L に調製した。

20 2. 電気泳動およびウェスタンブロッティング

前記細胞抽出液 20 μ g/10 μ L を 4-20 % gradient polyacrylamide gel (第一化学薬品株式会社より購入) で電気泳動を行なった。泳動後、常法に従い、PVDF 膜 (Amersham pharmacia biotech 社より購入) にトランスファーした。そして、トランスファーしたメンブレンについて、一次抗体として抗 RET 抗体 (anti-RET, Cell Signaling 社より購入)、抗リン酸化 RET 抗体 (anti-phospho RET (Tyr 905), Cell Signaling 社より購入)、抗 Erk1/2 抗体 (anti-Erk1/2, Cell Signaling 社より購入) または抗リン酸化 Erk1/2 抗体 (anti-phospho-Erk1/2, Cell Signaling 社より購入) を、二次抗体として horse radish peroxidase 標識抗ウサギ IgG 抗体 (anti-rabbit IgG,

HRP-linked Antibody (Cell Signaling 社より購入)) を用いてイムノブロットを行なった。メンブレンを洗浄後、Super Signal (PIERCE 社より購入) で発色させた。

被検物質を添加していない細胞抽出液を加えたウェルの吸光度を 100 %の RET 自己リン酸化活性として、各レーンの RET 自己リン酸化活性 (%) を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における RET 自己リン酸化活性 (%) を求め、被検物質の RET 自己リン酸化活性を 50%阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

その結果、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、濃度依存的に RET のリン酸化を阻害した ($IC_{50} = 27$ nM) (図 1)。また、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、RET の下流分子の一つであり細胞増殖シグナルに関連する Erk1/2 のリン酸化に対しても RET キナーゼと同等の濃度で阻害することが明らかとなった (図 1)。

〔実施例 3〕ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) の細胞増殖に対する RET キナーゼ阻害物質の効果

ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT、ATCC より購入) を、15 % FBS を含む RPMI1640 培地 (Sigma 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 (3×10^4 個/mL) 0.1 mL/well を細胞培養用 96 ウェルプレート (NUNC 社より購入) に加え、5 % CO_2 インキュベーター中 (37 °C) で一晩培養した。培養後、各ウェルに 15 % FBS を含む RPMI1640 培地で希釈した被検物質 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) 0.1 mL を加えて、更に 5 % CO_2 インキュベーター中 (37 °C) で 10 日間培養した。培養後、各ウェルに Cell Counting Kit-1 (DOJINDO 社より購入) を 10 μ L 加え、5 % CO_2 インキュベーター中 (37 °C) で発色後、測定波長を 415 nm、対照波長を 660 nm として、各ウェルの吸光度をプレートリーダー MTP-500 (コロナ電気社製) を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェル

の吸光度の比率 (%) を求め、この比率から細胞増殖を 50 % 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

その結果、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) の増殖に対して $IC_{50} = 78 \text{ nM}$ の阻害活性を有することが明らかとなった。

[実施例 4] ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) 皮下移植モデルにおける RET キナーゼ阻害物質の抗腫瘍効果

10 ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT、ATCC より購入) を 37°C 下、5 % 炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (15 % FBS 含) で約 80 % コンフルレントとなるまで培養し、常法に従いトリプシン-EDTA により、細胞を回収した。細胞をリン酸緩衝液で懸濁し、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 懸濁液を調製した。そして、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス (チャールズリバー社より購入) 体側皮下に
15 移植した。

移植後、腫瘍体積が約 $100\text{--}200 \text{ mm}^3$ になった時点から、被検物質 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) を 10 mg/kg 、 30 mg/kg または 100 mg/kg 、1 日 1 回、4 週間のスケジュールで経口投与した。腫瘍長径および短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積を
20 算出した。

$$\text{腫瘍体積 (TV)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

その結果、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) 皮下移植モデルにおいて、用量依存的に抗腫瘍効果を有することが
25 明らかとなった (図 2)。

[実施例 5] ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) 皮下移植モデルにおける RET のリン

酸化に対する RET キナーゼ阻害物質の効果

ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT、ATCC より購入) を 37 °C 下、5 % 炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (15 % FBS 含) で約 80 %コンフルレントとなるまで培養し、常法に従いトリプシン-EDTA により、細胞を回収した。細胞をリン酸緩衝液で懸濁し、 1×10^8 cells/mL 懸濁液を調製した。そして、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス (チャールズリバー社より購入) 体側皮下に移植した。

移植後、腫瘍体積が約 100-200 mm³ になった時点において、被検物質 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) 10 mg/kg、30 mg/kg または 100 mg/kg を経口投与した。投与後、2、8、12 または 24 時間で腫瘍を摘出し、摘出した腫瘍へ可溶化緩衝液 (50 mM Hepes (pH7.4), 150 mM NaCl, 10 % (v/v) グリセロール、1 % Triton X-100, 1.5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA (pH 8.0), 100 mM NaF, 1 mM PMSF, 10 µg/mL Aprotinin, 50 µg/mL Leupeptin, 1 µg/mL Pepstatin A, 1 mM Na₃VO₄), 25 mM β-glycerophosphate, phosphatase inhibitor cocktail II (SIGMA)) を加えてホモジナイズした。4°C、15 分、15,000 rpm にて処理し、上清に SDS buffer を加えた後に 94 °C、5 分処理を行なうことで、タンパク質を可溶化させ、それを細胞抽出液として 20 µg/10 µL に調製した。実施例 2 と同様の方法により、前記細胞抽出液で電気泳動およびイムノブロットを行った。

その結果、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、ヒト甲状腺髄様癌細胞株 (TT) 皮下移植モデルにおいて、抗腫瘍効果の認められた投与量で RET の自己リン酸化の阻害活性を有することが明らかとなった (図 3)。

これらの結果から、本発明の RET キナーゼ阻害物質は、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して、より有効な効果を期待できることが示された。そして、本発明の RET キナーゼ阻害物質は、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、

ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患ならびに甲状腺癌に対する治療剤として有用であることが示された。

5 [参考例]

RET キナーゼ阻害物質の一つである 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製剤の製造法を以下に参考例として記載する。

10 (医薬組成物の製造)

(1) 1 mg 錠

- 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶 (C) (以下、「結晶 (C)」と称する場合がある。なお、結晶 (C) は、W02005/063713 の実施例 7 に記載の方法に従って製造したものである。) 24 g と無水軽質ケイ酸 (ゲル化防止剤、商品名 AEROSIL (登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 192 g を 20 L スーパーミキサーで混合後、さらに D-マンニトール (賦形剤、東和化成工業株式会社) 1236 g、結晶セルロース (賦形剤、商品名 アビセル PH101、旭化成工業株式会社) 720 g、ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤、商品名 HPC-L、日本曹達株式会社) 72 g を加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶 (C) を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機 (60℃) で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 120 g、フマル酸ステアリルナトリウム (滑沢剤、JRS Pharma LP) 36 g を 20 L タンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1 錠あたり総質量 100 mg の錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として 10% オパドライイエロー (OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社) 水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1 錠

あたり総質量 1 0 5 m g のコーティング錠を得た。

(2) 1 0 m g 錠

5 結晶 (C) 6 0 g と無水軽質ケイ酸 (ゲル化防止剤、商品名 A E R O S I L (登録商標) 2 0 0、日本アエロジル株式会社) 1 9 2 g を 2 0 L スーパーミキサーで混合後、さらに D - マンニトール (賦形剤、東和化成工業株式会社) 1 2 0 0 g、結晶セルロース (賦形剤、商品名 アビセル P H 1 0 1、旭化成工業株式会社) 7 2 0 g、ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤、商品名 H P C - L、日本曹達株式会社) 7 2 g を加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結
10 晶 (C) を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機 (6 0 °C) で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 1 2 0 g、フマル酸ステアリルナトリウム (滑沢剤、JRS Pharma LP) 3 6 g を 2 0 L タンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1 錠あたり総質量 4 0 0 m g の
15 錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として 1 0 % オパドライイエロー (OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社) 水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1 錠あたり総質量 4 1 1 m g のコーティング錠を得た。

20 (3) 1 0 0 m g 錠

結晶 (C) 3 1 . 4 g と無水軽質ケイ酸 (ゲル化防止剤、商品名 A E R O S I L (登録商標) 2 0 0、日本アエロジル株式会社) 4 g を 1 L スーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム (賦形剤、協和化学工業株式会社) 4 0 . 1 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤、商品名 L - H P
25 C (L H - 2 1)、信越化学工業株式会社) 1 0 g、ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤、商品名 H P C - L、日本曹達株式会社) 3 g を加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶 (C) を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機 (6 0 °C) で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。

この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.） 10 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP） 1.5 g を混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量 400 mg の錠剤を得た。

5

産業上の利用可能性

本発明により、RET キナーゼ阻害物質を含有する、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の
10 粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記治療剤のための RET キナーゼ阻害物質が提供される。

また、本発明により、RET キナーゼ阻害物質を含有する甲状腺癌に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前
15 記治療剤のための RET キナーゼ阻害物質が提供される。

さらに、本発明により、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物、変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与することを特徴とする疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用および前記医薬組成物
20 のための RET キナーゼ阻害物質が提供される。

また、本発明により、RET キナーゼ阻害剤が提供される。

さらに、本発明により、RET キナーゼ阻害物質の効果を予測する方法が提供される。

より詳細には、RET キナーゼ阻害物質の効果は、細胞中の RET の変異の有無を
25 指標とすることにより予測することが可能となった。

本発明に係る方法により、患者に化合物を投与することなく、効果を予測することが可能となるため、当該化合物による効果をより期待できる患者を選択することができ、患者の QOL に貢献することが可能となった。

配列表フリーテキスト

配列番号： 5 ～ 2 0 プライマー

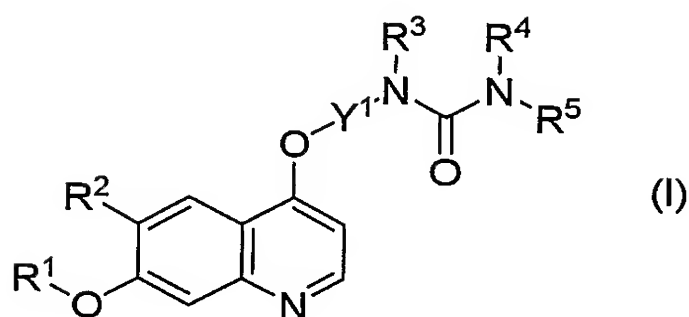
5

請求の範囲

1. RET キナーゼ阻害物質を含有する、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分
 泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、
 5 ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜
 神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤であ
 って、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

一般式 (I)



[式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有してい
 てもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原
 子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表さ
 れる基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、
 15 式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式
 中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置
 換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)； V^3 は、水素
 原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよ
 い C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換
 20 基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基ま
 たは置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味す
 る。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキ
 25 シル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式-

CONV^{a11}V^{a12} (式中、V^{a11}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V^{a12}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基または置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y¹は、式



(式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基または式-CONV^{d1}V^{d2} (式中、V^{d1}およびV^{d2}は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W¹およびW²は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

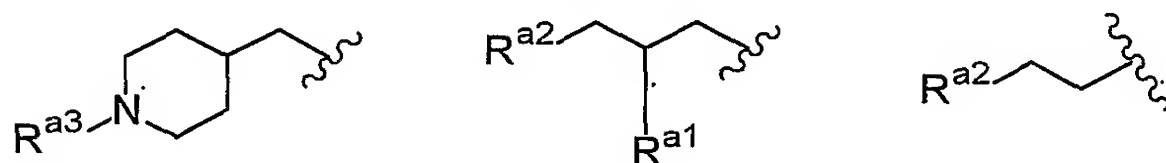
R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁

—₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を意味する；

- 5 R⁵は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記治療剤。

2. R¹がC₁₋₆アルキル基（ただし、R¹はC₁₋₆アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、モノ—C₁₋₆アルキルアミノ基およびジ—C₁₋₆アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい）である、請求項1に記載の治療剤。

3. R¹がメチル基または式



- 20 (式中、R^{a3}はメチル基を意味する；R^{a1}は水素原子または水酸基を意味する；R^{a2}は、メトキシ基、エトキシ基、1—ピロリジニル基、1—ピペリジニル基、4—モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基である、請求項1に記載の治療剤。

4. R¹がメチル基または2—メトキシエチル基である、請求項1に記載の治療剤。

- 25 5. R²がシアノ基または式—CONV^{a11}V^{a12}（式中、V^{a11}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を

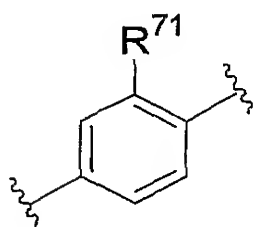
有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 1 に記載の治療剤。

6. R^2 がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 1 に記載の治療剤。

7. R^2 が式 $-CONHV^{a17}$ (式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 1 に記載の治療剤。

8. R^2 が式 $-CONHV^{a18}$ (式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 1 に記載の治療剤。

9. Y^1 が式



(式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基である、請求項 1 に記載の治療剤。

10. R^3 および R^4 が水素原子である、請求項 1 に記載の治療剤。

1 1. R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{6-10} アリール基（ただし、 R^5 は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい）である、請求項 1 に記載の治療剤。

5 1 2. R^5 がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 1 に記載の治療剤。

1 3. RET キナーゼ阻害物質が、

N-（4-（6-シアノ-7-（2-メトキシエトキシ）-4-キノリル）オキシ-2-フルオロフェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア、

10 N-（2-クロロ-4-（（6-シアノ-7-（（1-メチル-4-ピペリジル）メトキシ）-4-キノリル）オキシ）フェニル）-N'-シクロプロピルウレア、

15 N-（4-（（6-シアノ-7-（（（2R）-3-（ジエチルアミノ）-2-ヒドロキシプロピル）オキシ）-4-キノリル）オキシ）フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア、

N-（4-（（6-シアノ-7-（（（2R）-2-ヒドロキシ-3-（1-ピロリジノ）プロピル）オキシ）-4-キノリル）オキシ）フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）ウレア、

20 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-（2-メトキシエトキシ）-6-キノリンカルボキサミド、

25 N-6-シクロプロピル-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N-6-（2-メトキシエチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 4 - (4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (2 - フルオロ - 4 - ((6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 4 - (3 - クロロ - 4 - (1 - プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (c i s - 2 - フルオロ - シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エナルミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

10 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

15 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

20 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 N 6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メ

トキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) アミド

および

5 N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の治療剤。

1 4. RET キナーゼ阻害物質が、

10 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 N-6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

20 N-6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の治療剤。

25 1 5. RET キナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の治療剤。

1 6. RET キナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項1に記載の治療剤。

1 7. RET キナーゼ阻害物質を含有する、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内
分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様
癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の
粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤
5 であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロインドール - 3 - イリ
デンメチル) - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシリック ア
シッド (2 - ジエチルアミノエチル) アミド、

10 N - { 2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ]
フェニル} - N' - (5 - メチル - 3 - イソキサゾリル) ウレア
および

4 - [(4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イル) オキシ] - 6 -
メトキシ - 7 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] キナゾリン

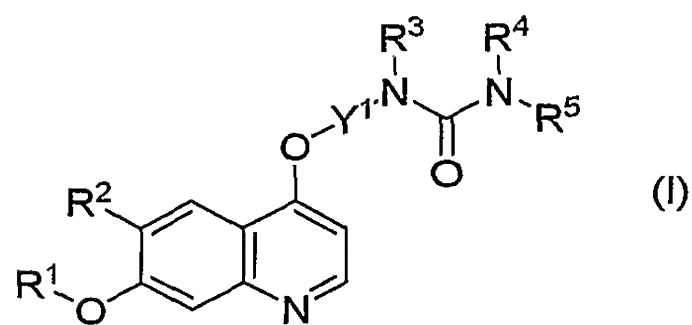
15 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記治療剤。

1 8. 疾患が、変異型 RET を発現している細胞を含む疾患である、請求項 1 ~ 1
7 のいずれか一項に記載の治療剤。

1 9. 変異型 RET が、配列番号: 2 または 4 に記載されたアミノ酸配列において、
20 コドン 321、533、609、611、618、620、630、631、634、691、768、790、791、
804、806、844、883、891 および 918 のアミノ酸からなる群から選択される少
なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むもので
ある、請求項 1 8 に記載の治療剤。

2 0. 変異型 RET は、RET 遺伝子が H4 遺伝子、RI α 遺伝子、ELE1 遺伝子、RFG5
25 遺伝子、hTIF 遺伝子、RFG7 遺伝子、ELKS 遺伝子、kinectin 遺伝子、PCM-1
遺伝子および RFP 遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子
と再構築された遺伝子によってコードされるポリペプチドである、請求項 1
8 に記載の治療剤。

2 1. RET キナーゼ阻害物質を含有する甲状腺癌に対する治療剤であって、
前記 RET キナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)



5 [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式
10 中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を

- 5 有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y^1 は、式



- 10 (式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；
- 15 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；
- 20 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；
- 25 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキ

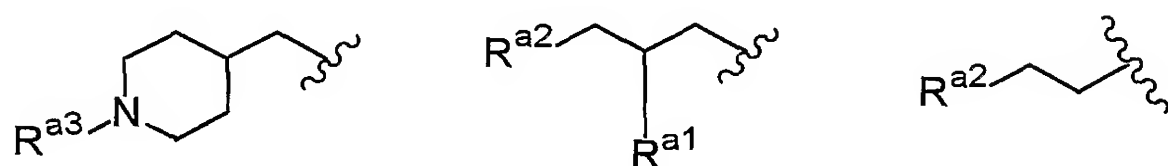
ニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、または

5 それらの溶媒和物である、前記治療剤。

22. R^1 が C_{1-6} アルキル基（ただし、 R^1 は C_{1-6} アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい）である、請求項21

10 に記載の治療剤。

23. R^1 がメチル基または式



（式中、 R^{a3} はメチル基を意味する； R^{a1} は水素原子または水酸基を意味する； R^{a2} は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項21に記載の治療剤。

15

24. R^1 がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項21に記載の治療剤。

25. R^2 がシアノ基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ （式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有して

20

25

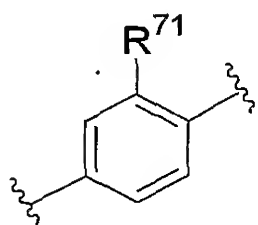
いてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

26. R^2 がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

27. R^2 が式 $-CONHV^{a17}$ (式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

28. R^2 が式 $-CONHV^{a18}$ (式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

29. Y^1 が式



(式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

30. R^3 および R^4 が水素原子である、請求項21に記載の治療剤。

31. R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{6-10} アリール基 (ただし、 R^5 は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい) である、請求項21に記載の治療剤。

32. R^5 がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項21に

記載の治療剤。

3 3. RET キナーゼ阻害物質が、

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

5 N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- シクロプロピル ウレア、

10 N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

15 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

20 N 6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6- (2-メトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 N 6- (2-フルオロエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

10 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

25 N 6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (cis-2-フルオロシクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 N6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2- (4-モルホリノ) エトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 N6- ((2R) テトラヒドロ-2-フランメチル) -4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-フルオロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7- ((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7- ((2R) -3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

25 N6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7- ((2R) -3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7- ((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジ

ノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

15 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 21 に記載の治療剤。

34. RET キナーゼ阻害物質が、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 21 に記載の治療剤。

35. RET キナーゼ阻害物質が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 21 に記載の治療剤。

36. RET キナーゼ阻害物質が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 21 に記載の治療剤。

37. RET キナーゼ阻害物質を含有する甲状腺癌に対する治療剤であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
 フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
 および

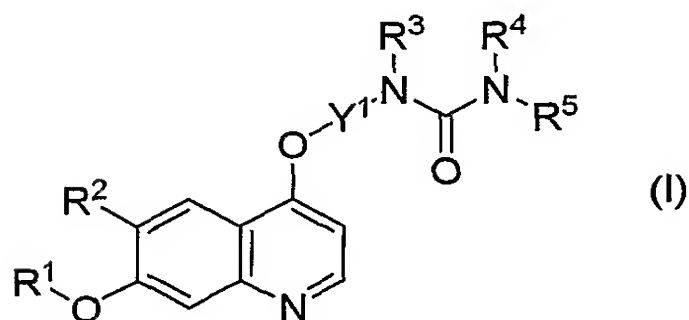
4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-
 5 メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記治療剤。

38. 甲状腺癌が、変異型 RET を発現している細胞を含む甲状腺癌である、請求
 項 21 ~ 37 のいずれか一項に記載の治療剤。

10 39. 変異型 RET が、配列番号：2 または 4 に記載されたアミノ酸配列において、
 コドン 321、533、609、611、618、620、630、631、634、691、768、790、791、
 804、806、844、883、891 および 918 のアミノ酸からなる群から選択される少
 なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むもので
 ある、請求項 38 に記載の治療剤。

15 40. 変異型 RET は、RET 遺伝子が H4 遺伝子、RI α 遺伝子、ELE1 遺伝子、RFG5
 遺伝子、hTIF 遺伝子、RFG7 遺伝子、ELKS 遺伝子、kinectin 遺伝子、PCM-1
 遺伝子および RFP 遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子
 と再構築された遺伝子によってコードされるポリペプチドである、請求項 3
 8 に記載の治療剤。

20 41. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET
 キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物であって、
 前記 RET キナーゼ阻害物質が、
 一般式 (I)



25 [式 (I) 中、R¹ は、式 -V¹-V²-V³ (式中、V¹ は、置換基を有してい

てもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する（式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。）； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ （式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する；

Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

10 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

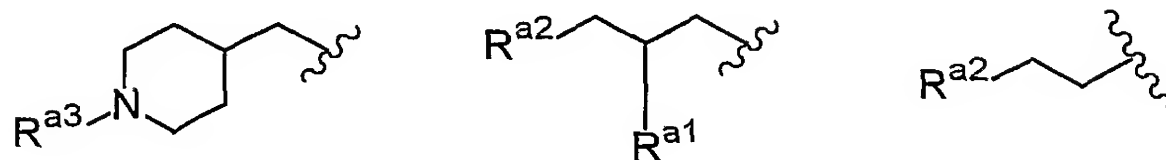
R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

15 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

42. R^1 が C_{1-6} アルキル基 (ただし、 R^1 は C_{1-6} アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群

から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい) である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

4 3. R^1 がメチル基または式



5 (式中、 R^{a3} はメチル基を意味する； R^{a1} は水素原子または水酸基を意味する； R^{a2} は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

10 4 4. R^1 がメチル基または 2-メトキシエチル基である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

15 4 5. R^2 がシアノ基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

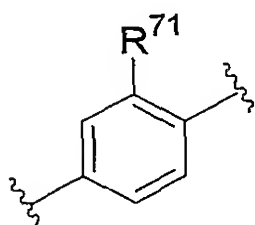
25 4 6. R^2 がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、

水酸基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項41に記載の医薬組成物。

47. R²が式-CONHV^{a17} (式中、V^{a17}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項41に記載の医薬組成物。

48. R²が式-CONHV^{a18} (式中、V^{a18}は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項41に記載の医薬組成物。

49. Y¹が式



(式中、R⁷¹は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項41に記載の医薬組成物。

50. R³およびR⁴が水素原子である、請求項41に記載の医薬組成物。

51. R⁵が水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₆₋₁₀アリール基 (ただし、R⁵は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい) である、請求項41に記載の医薬組成物。

52. R⁵がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項41に記載の医薬組成物。

53. RET キナーゼ阻害物質が、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2

ーヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'
 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R)-2-ヒドロキシ-3- (1-
 ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'

5 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ
 キシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ
 キシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

10 N 6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ)
 カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサ
 ミド、

15 N 6- (2-メトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピ
 ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリン
 カルボキサミド、

N 6- (2-フルオロエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピ
 ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリン
 カルボキサミド、

20 N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カル
 ボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボ
 ニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-エチル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボ
 ニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 4- (3-フルオロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ
 ノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ
 キシ) -7- (2-ヒドロキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- ((2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-エトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

15 N- (2-フルオロ-4- ((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'-シクロプロピルウレア、

N6- (2-ヒドロキシエチル) -4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4- (3-クロロ-4- (1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 N6-メチル-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4- (3-クロロ-4- ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ

キシ) - 7 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) ア

ミノ) フェノキシ) -7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-シクロプロピルウレア、

5 N- (4- (6-シアノ-7- (3- (4-モルホリノ) プロポキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (3- (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4- (3-フルオロ-4- ((2-フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N-6- (2-エトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4- (4- (3-エチルウレイド) -3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) アミド

および

20 N- (4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-シクロプロピルウレア
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項41に記載の医薬組成物。

54. RET キナーゼ阻害物質が、

25 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

5 および

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

10

5 5. RET キナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

15 5 6. RET キナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

5 7. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物であって、

20 前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

25 N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
および

4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン

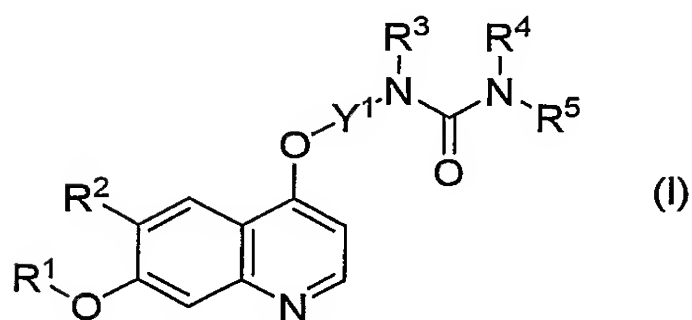
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

5 8. 変異型 RET が、配列番号：2 または 4 に記載されたアミノ酸配列において、
5 コドン 321、533、609、611、618、620、630、631、634、691、768、790、791、
804、806、844、883、891 および 918 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むものである、請求項 4 1～5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

5 9. 変異型 RET は、RET 遺伝子が H4 遺伝子、RI α 遺伝子、ELE1 遺伝子、RFG5 遺伝子、hTIF 遺伝子、RFG7 遺伝子、ELKS 遺伝子、kinectin 遺伝子、PCM-1
10 遺伝子および RFP 遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子と再構築された遺伝子によってコードされるポリペプチドである、請求項 4 1～5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

6 0. 生体が、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュス
15 プルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の患者である、請求項 4 1～5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

6 1. RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性
20 内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法であって、
前記 RET キナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)



[式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、
 5 式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換
 10 基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；
 R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ
 15 シル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シク
 20 ロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケ
 25 ニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ
 基を意味する。) で表される基を意味する；

Y¹は、式



(式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基または式-CONV^{d1}V^{d2} (式中、V^{d1}およびV^{d2}は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W¹およびW²は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を意味する；

R⁵は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

62. RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲

状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5 5-((5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イルデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア

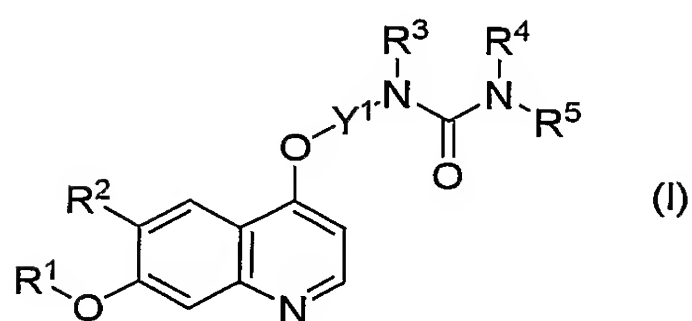
10 および

4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

15 63. RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする甲状腺癌の治療方法であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

一般式 (I)



20 [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置

25

換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。) ; V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する ;

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式—

$CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する ; V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する ;

Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換

基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

6 4. RET キナーゼ阻害物質を患者に有効量投与することを特徴とする甲状腺癌の治療方法であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

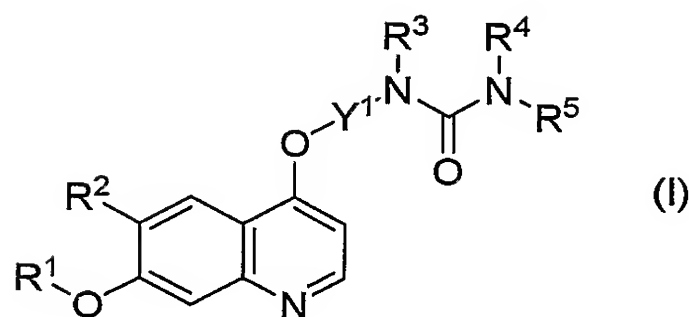
5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

および

4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-
メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

6 5. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して RET キナーゼ阻害物質
を有効量投与することを特徴とする、疾患の治療方法であって、
前記 RET キナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)



[式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有してい
てもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原
子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表さ
れる基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、
式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式
中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置
換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)； V^3 は、水素
原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよ
い C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換
基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基ま
たは置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味す
る。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキ
シル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式-

- CONV^{a11}V^{a12} (式中、V^{a11}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V^{a12}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基または置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y¹は、式



- (式中、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基または式-CONV^{d1}V^{d2} (式中、V^{d1}およびV^{d2}は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

- W¹およびW²は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁

-₆ アルキル基、置換基を有していてもよい C₂₋₆ アルケニル基、置換基を有していてもよい C₂₋₆ アルキニル基、置換基を有していてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C₂₋₇ アシル基または置換基を有していてもよい C₂₋₇ アルコキシカルボニル基を意味する；

- 5 R⁵ は、水素原子、置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換基を有していてもよい C₂₋₆ アルケニル基、置換基を有していてもよい C₂₋₆ アルキニル基、置換基を有していてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。
- 10

6 6. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して RET キナーゼ阻害物質を有効量投与することを特徴とする、疾患の治療方法であって、
前記 RET キナーゼ阻害物質が、

- 15 5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

- 20 および

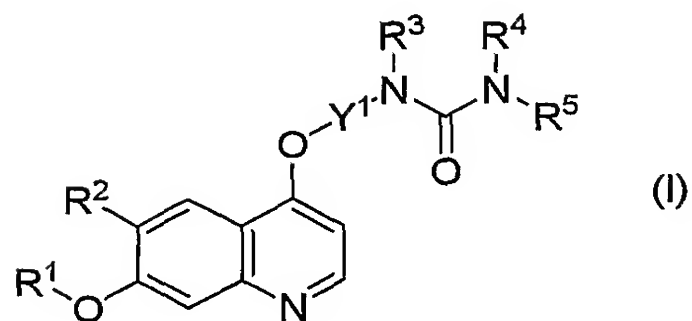
4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

- 25 6 7. 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物

質の使用であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

一般式 (I)



- 5 [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；
- 10 R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を
- 15
- 20
- 25

有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y^1 は、式



- 10 (式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

- 20 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

- 25 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキ

ニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

68. 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレアおよび

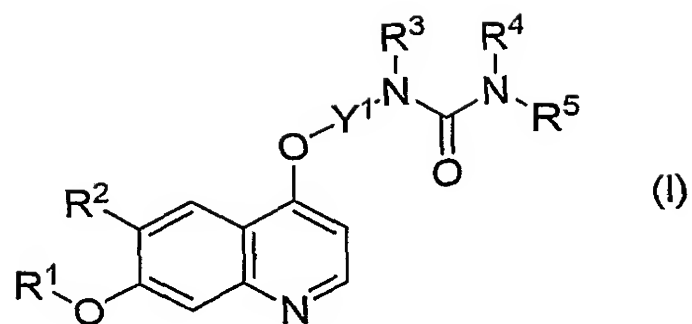
4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

69. 甲状腺癌に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

一般式 (I)



- [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ （式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する（式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。）； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；
- R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ （式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、

置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

5 Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

15 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

20 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意

味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

70. 甲状腺癌に対する治療剤の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用であって、

5 前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

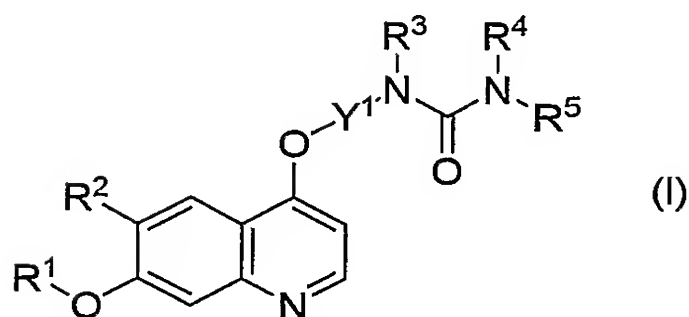
10 N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
および

4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
15 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

71. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET
キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質
の使用であって、

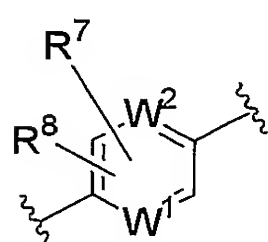
前記 RET キナーゼ阻害物質が、

20 一般式 (I)

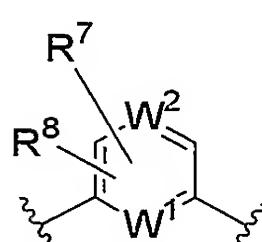


[式 (I) 中、R¹は、式-V¹-V²-V³ (式中、V¹は、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を意味する；V²は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CONR⁶-で表される基、式-SO₂NR⁶-で表される基、式-NR⁶SO₂-で表される基、

- 式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する(式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。); V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する;
- 10 R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する; V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;
- 25 Y^1 は、式



または



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

7 2. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物の製造のための RET キナーゼ阻害物質の使用であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック ア

シッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

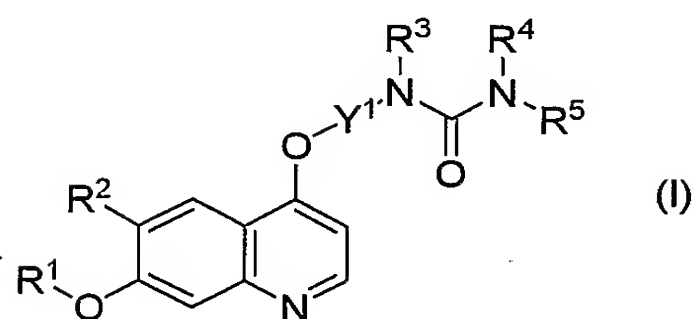
N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
および

- 5 4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-
メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

- 7 3. 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄
10 様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細
胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択され
る少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質であ
って、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

- 15 一般式 (I)

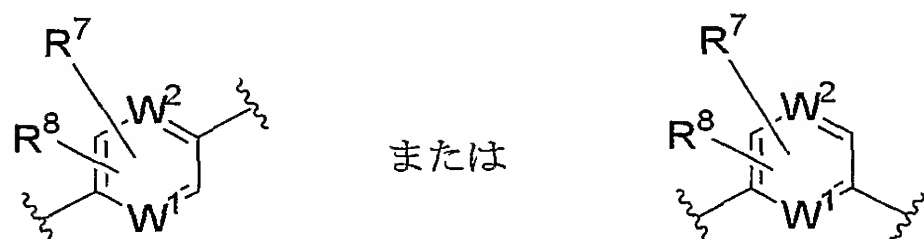


- [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有してい
てもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原
子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表さ
20 れる基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、
式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式
中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置
換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)； V^3 は、水素
原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよ
25 い C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換

基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

- 5 R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式— $CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

- 20 Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい

C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記物質。

74. 多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5-（5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル）-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド（2-ジエチルアミノエチル）アミド、

N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N'-（5-メチル-3-イソキサゾリル）ウレア

および

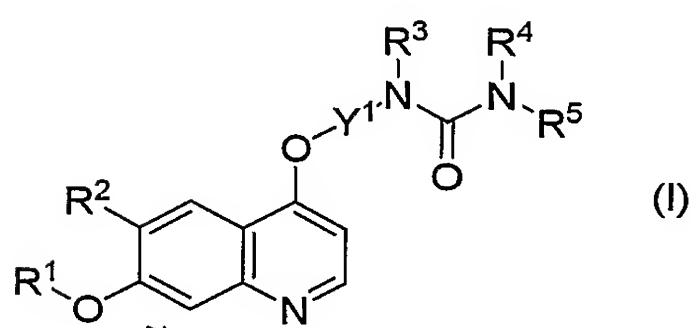
4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記物質。

75. 甲状腺癌に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

一般式 (I)



[式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい

- 5 C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y^1 は、式



- 15 (式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

- 25 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有し

ていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

- 5 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]
- 10 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記物質。

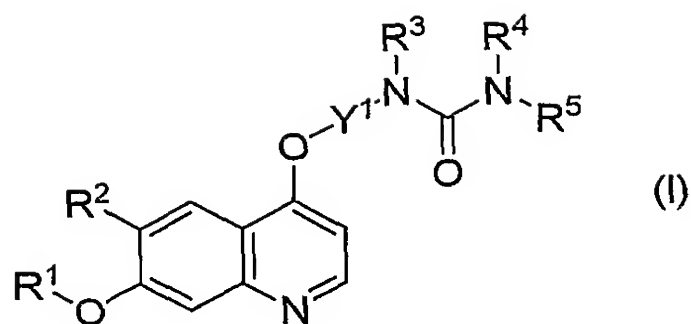
76. 甲状腺癌に対する治療剤のための RET キナーゼ阻害物質であって、
前記 RET キナーゼ阻害物質が、

- 5 — (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) — 2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック
15 シッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、
N — {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
フェニル} — N' — (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
および

- 4 — [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] — 6-
20 メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記物質。

77. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET
キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物のための RET キナーゼ阻害物質であ
25 って、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)



- [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；
- R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、

置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

5 Y^1 は、式



- (式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；
- 10 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；
- R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；
- 20 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意
- 25

味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記物質。

78. 変異型 RET を発現している細胞を含む生体に対して投与するための、RET キナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物のための RET キナーゼ阻害物質であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

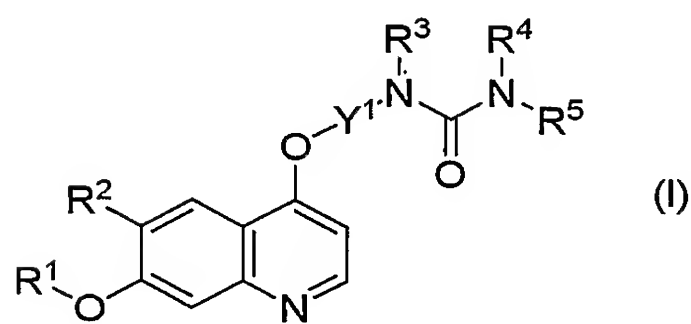
5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

10 N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]
フェニル}-N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア
および

4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-
メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン

15 かなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記物質。

7 9. 一般式 (I)



20 [式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有してい
てもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原
子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表さ
25 れる基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、
式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式
中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置
30 換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)； V^3 は、水素

原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式— $CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C

C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6}

5 アルキル基を意味する。) で表される基を意味する;

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する;

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有し

10 ていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する;

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキ

15 ニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤。

20 80. 5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

25 および

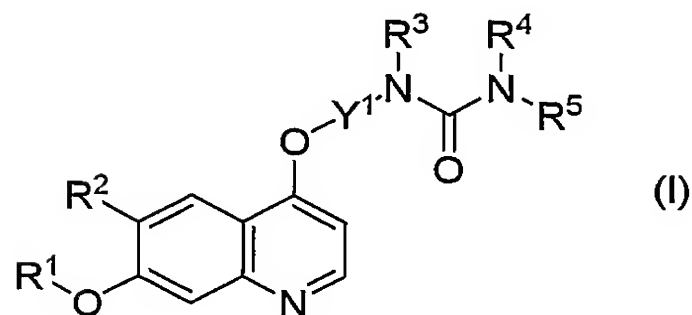
4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に

許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する RET キナーゼ阻害剤。

8 1. 細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者が RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性であるか否かを予測する方法であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5 一般式 (I)



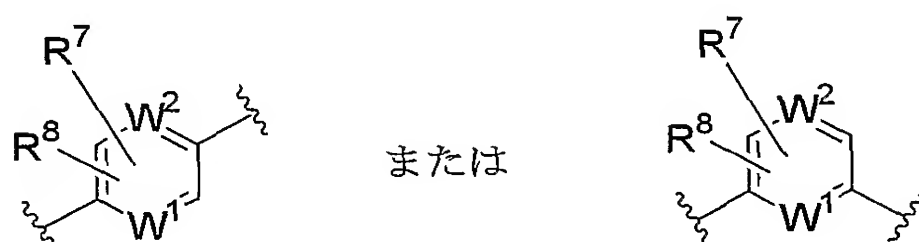
[式 (I) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

20 R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有し

25

- 5 てもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

- 10 Y^1 は、式

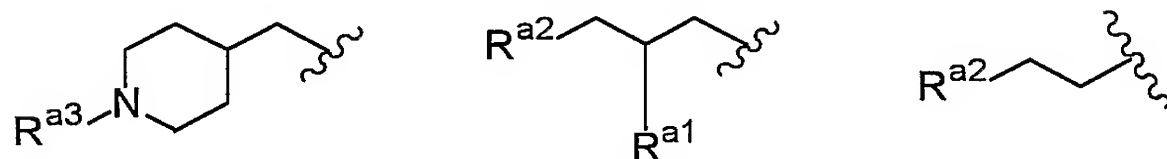


- (式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；
- 20 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；
- R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；
- 25

R⁵は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

82. R¹がC₁₋₆アルキル基（ただし、R¹はC₁₋₆アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基およびジ-C₁₋₆アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい）である、請求項81に記載の方法。

83. R¹がメチル基または式



（式中、R^{a3}はメチル基を意味する；R^{a1}は水素原子または水酸基を意味する；R^{a2}は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項81に記載の方法。

84. R¹がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項81に記載の方法。

85. R²がシアノ基または式-CONV^{a11}V^{a12}（式中、V^{a11}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V^{a12}は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有

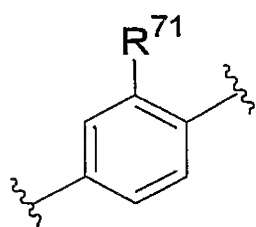
5 していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 81 に記載の方法。

10 86. R^2 がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 81 に記載の方法。

15 87. R^2 が式 $-CONHV^{a17}$ (式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 81 に記載の方法。

88. R^2 が式 $-CONHV^{a18}$ (式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 81 に記載の方法。

89. Y^1 が式



20 (式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基である、請求項 81 に記載の方法。

90. R^3 および R^4 が水素原子である、請求項 81 に記載の方法。

25 91. R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{6-10} アリール基 (ただし、 R^5 は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい) である、請求項 81 に記載の方法。

9 2. R⁵がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項8 1に記載の方法。

9 3. RET キナーゼ阻害物質が、

5 N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、

N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N' -シクロプロピル
ウレア、

10 N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、

N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、

15 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

20 N 6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6- (2-メトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 N 6- (2-フルオロエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カル

ボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボ
ニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボ
ニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ
ノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ
キシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ
キシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノ
リンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -
7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -
7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル)
アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ
キシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -
7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (2 - フルオロ - 4 - ((6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノ
リル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

25 N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロ
ピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ
ンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (1 - プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ

シ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル-4 - (3-クロロ-4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4 - (3-クロロ-4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3-クロロ-4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 N 6 - ((2R) テトラヒドロ-2-フランメチル) - 4 - (3-クロロ-4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-フルオロ-4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3-クロロ-4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-3 - (1-ピロリジノ) プロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4 - (3-クロロ-4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

25 N 6-メチル-4 - (3-クロロ-4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4 - (3-クロロ-4 - ((メチルアミノ) カルボニル) ア

ミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジ
ノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) ア
ミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジ
ノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) ア
ミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6
- キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) ア
ミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6
- キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル)
オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

15 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4
- キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル)
ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -
7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) ア
ミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)
カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサ
ミド、

25 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロ - フェノキシ) - 7 - メ
トキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) ア
ミド

および

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 -

キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア
 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 8 1 に記載の方法。

9 4. RET キナーゼ阻害物質が、

5 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノ
 キシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-
 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カル
 ボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-
 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

15 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)
 アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 8 1 に記載の方法。

9 5. RET キナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミ
 ノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ
 20 サミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物で
 ある、請求項 8 1 に記載の方法。

9 6. RET キナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミ
 ノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ
 サミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 8 1 に記載の方法。

25 9 7. 細胞中の RET の変異の有無を指標として、患者が RET キナーゼ阻害物質に
 対して高感受性であるか否かを予測する方法であって、

前記 RET キナーゼ阻害物質が、

5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリ

デンメチル) - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシリック アシッド (2 - ジエチルアミノエチル) アミド、

N - {2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (5 - メチル - 3 - イソキサゾリル) ウレア

5 および

4 - [(4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イル) オキシ] - 6 - メトキシ - 7 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] キナゾリン
 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

10 9 8. RET の変異が、配列番号: 2 または 4 に記載されたアミノ酸配列において、
 コドン 321、533、609、611、618、620、630、631、634、691、768、790、791、
 804、806、844、883、891 および 918 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸から他のアミノ酸への置換によるものである、請求項 8 1 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

15 9 9. RET の変異が、RET 遺伝子と H4 遺伝子、RI α 遺伝子、ELE1 遺伝子、RFG5 遺伝子、hTIF 遺伝子、RFG7 遺伝子、ELKS 遺伝子、kinectin 遺伝子、PCM-1 遺伝子および RFP 遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子との再構築によるものである、請求項 8 1 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

20 1 0 0. 患者が、多発性内分泌腫瘍症 IIA 型、多発性内分泌腫瘍症 IIB 型、家族性甲状腺髄様癌、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、散発性甲状腺髄様癌、ヒルシュスプルング病、褐色細胞腫、副甲状腺過形成症および消化管の粘膜神経腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の患者である、請求項 8 1 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

25 1 0 1. 予測する方法が、

細胞中の RET の変異の有無を測定する工程と、

当該細胞において、変異型 RET が発現している場合に、患者が RET キナーゼ阻害物質に対して高感受性であると予測する工程と、

を含む、

請求項 8 1 ～ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

1 0 2 . 細胞中の RET の変異の有無の測定が、ジデオキシヌクレオチドチェーンターミネーション法により行うものである、請求項 1 0 1 に記載の方法。

5 1 0 3 . 細胞中の RET の変異の有無の測定が、RT-PCR により行うものである、請求項 1 0 1 に記載の方法。

1 0 4 . 細胞中の RET の変異の有無の測定が、免疫化学的方法により行うものである、請求項 1 0 1 に記載の方法。

図 1

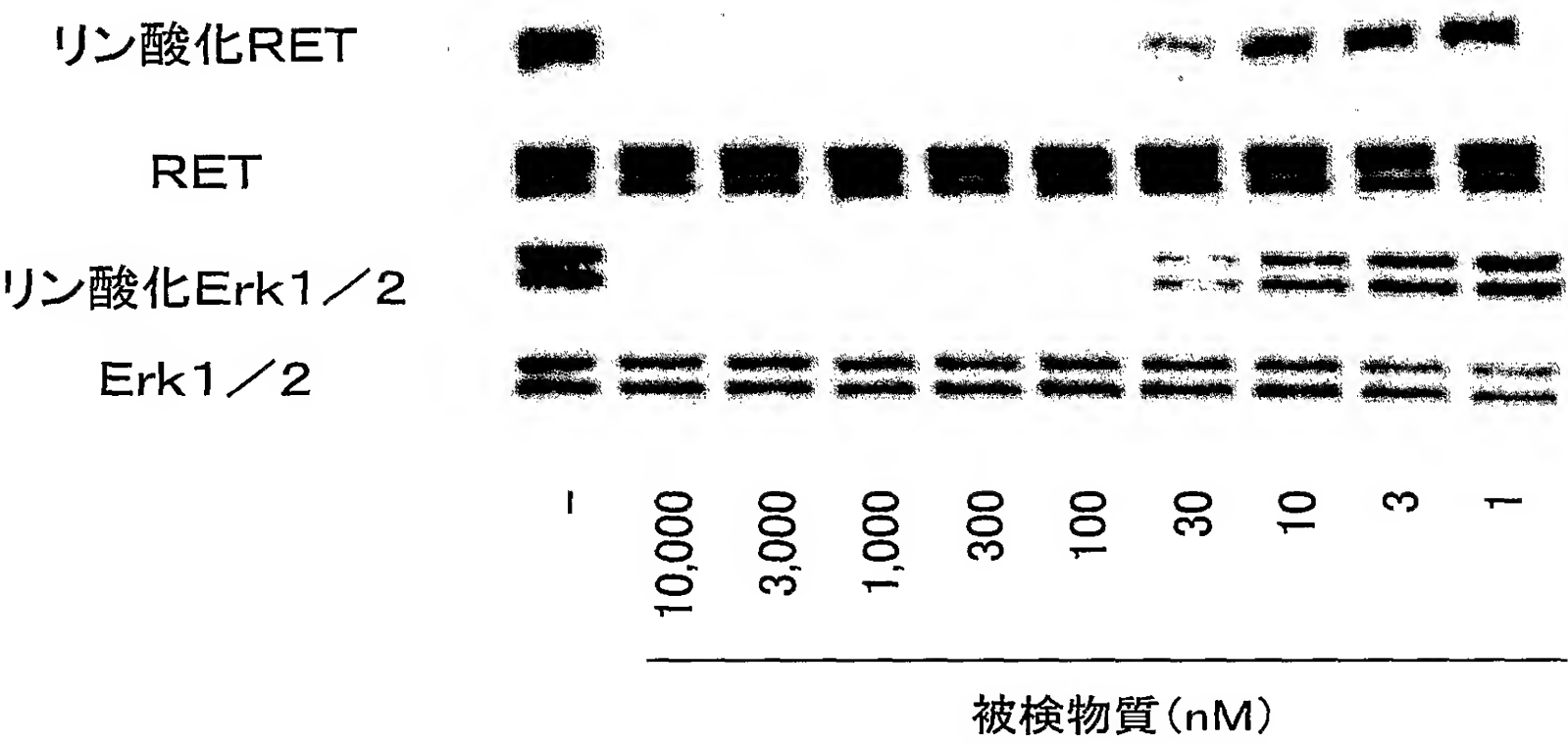


図 2

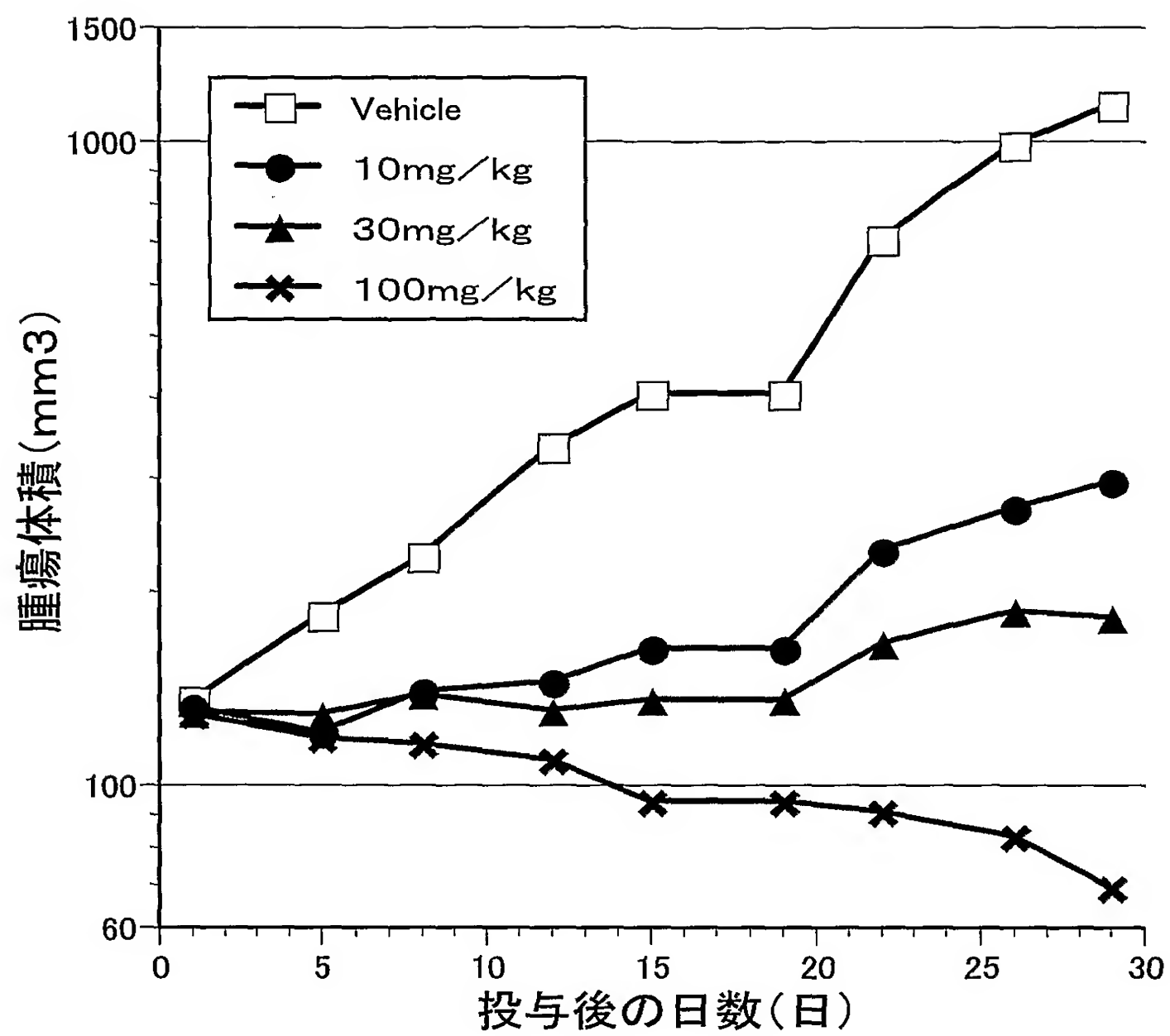
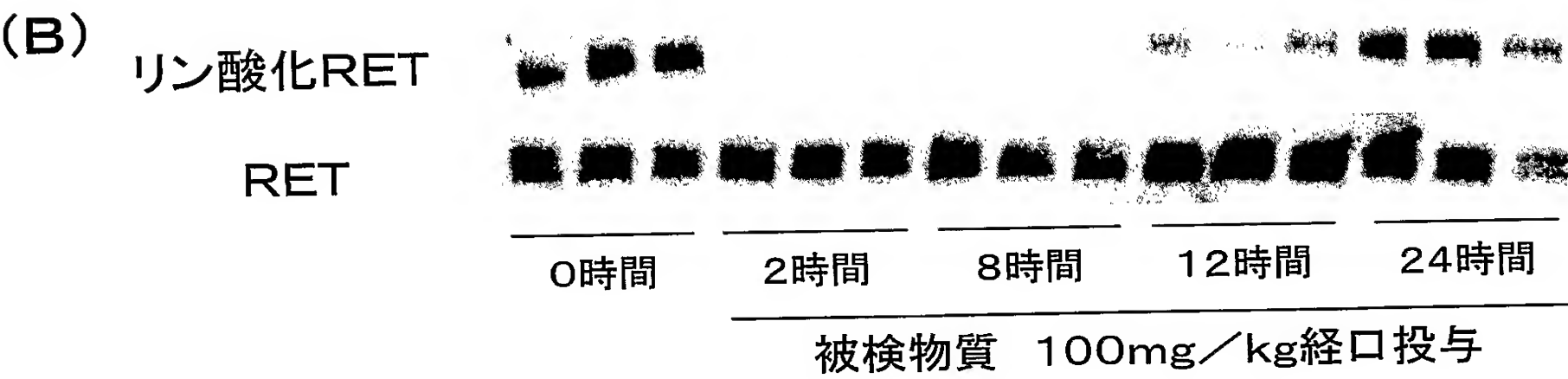
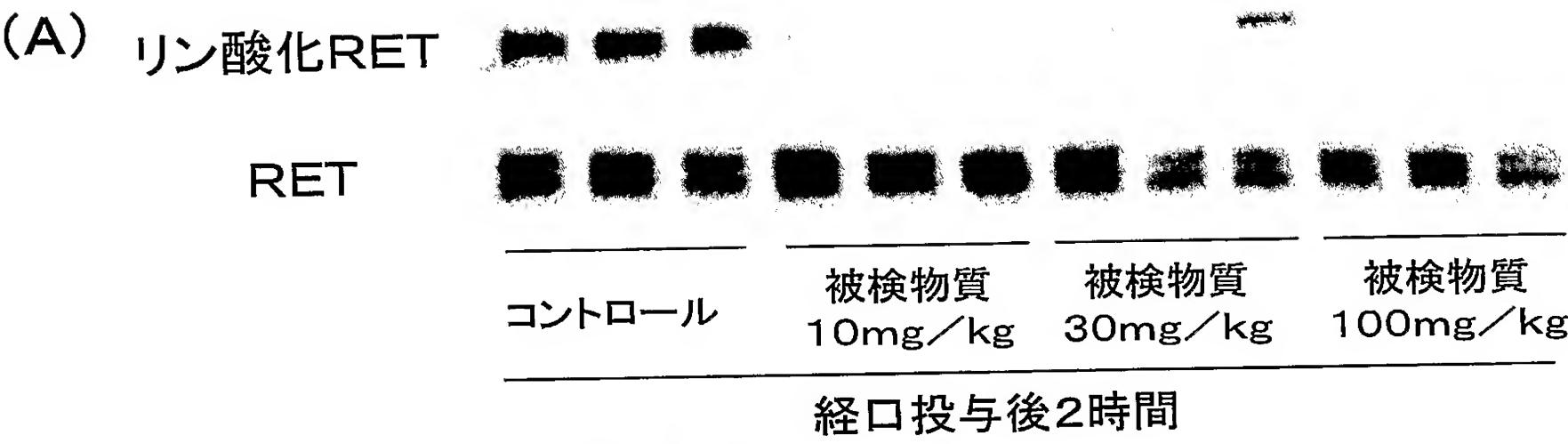


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/47(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P5/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C12Q1/02(2006.01)i, C12Q1/68(2006.01)i, C07D215/22(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/47, A61P1/00, A61P5/18, A61P35/00, C12Q1/02, C12Q1/68, C07D215/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-508981 A (Sugen, Inc.), 16 March, 2006 (16.03.06), Full text; particularly, Claims 1, 9, 13	17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 74, 76, 78,
A	& WO 2004/045523 A2 & US 2004/152759 A1 & NO 200502578 A & EP 1562600 A2 & BR 200315630 A & TW 200418837 A & CN 1711089 A & KR 2005086594 A & ZA 200503841 A	80 97
X	WO 2002/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; examples	73, 75, 77 1-16, 18-36, 38-56, 58-60, 67, 69, 71, 79
Y	& AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & JP 2002-536056 A & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	81-104
A		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 July, 2007 (09.07.07)

Date of mailing of the international search report
11 September, 2007 (11.09.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060560

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2002-536414 A (Astra Zeneca AB.), 29 October, 2002 (29.10.02), Full text; particularly, Claims; examples & WO 2000/47212 A1 & AU 200024475 A & NO 200103882 A & EP 1154774 A1 & KR 2001102044 A & CN 1346271 A & US 2006/004017 A1	74, 76, 78 17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 80 97
X Y A	JP 2003-012668 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 15 January, 2003 (15.01.03), Full text; particularly, Claims; examples & WO 2002/88110 A1 & US 2003/087907 A1 & NO 200304595 A & EP 1382604 A1 & KR 2004015143 A & ZA 200307861 A & CN 1543459 A	74, 76, 78 17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 80 97
Y	WO 2004/078144 A2 (CELGENE CORP.), 16 September, 2004 (16.09.04), Full text; particularly, page 88, line 30 to page 82, line 28 & JP 2006-519874 A & US 2005/014727 A1 & EP 1603864 A2 & BR 200408005 A & KR 2005117533 A & CN 1780811 A & ZA 200507321 A	1-60, 67-72, 79, 80
Y	WO 2005/056764 A2 (COMPOUND THERAPEUTICS, INC.), 25 June, 2005 (25.06.05), Full text; particularly, page 47, line 29 to page 48, line 22 & JP 2007-516707 A & EP 1711196 A2 & AU 2004296376 A & BR 200417302 A	1-60, 67-72, 79, 80
Y	JP 2003-525595 A (Curagen Corp.), 02 September, 2003 (02.09.03), Full text; particularly, Par. Nos. [0202] to [0208] & WO 2001/32926 A2 & AU 200114493 A & EP 1287161 A2	1-60, 67-72, 79, 80
P, X	KIM, Dong Wook et al., An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/Papillary thyroid cancer kinases, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006.10, Vol.91, No.10, p.4070-4076	17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060560

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 61-66
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 61 to 66 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (2005年4月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 2002/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & JP 2002-536056 A & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A & ZA 200303567 A	73, 75, 77 1-16, 18-36, 38-56, 58-60, 67, 69, 71, 79 81-104
X Y A	JP 2002-536414 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2002.10.29 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 & WO 2000/47212 A1 & AU 200024475 A & NO 200103882 A & EP 1154774 A1 & KR 2001102044 A & CN 1346271 A & US 2006/004017 A1	74, 76, 78 17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 80 97
X Y A	JP 2003-012668 A (麒麟麦酒株式会社) 2003.01.15 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 & WO 2002/88110 A1 & US 2003/087907 A1 & NO 200304595 A & EP 1382604 A1 & KR 2004015143 A & ZA 200307861 A & CN 1543459 A	74, 76, 78 17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 80 97
Y	WO 2004/078144 A2 (CELGENE CORPORATION) 2004.09.16 全文、特に、第88頁30行～第82頁28行参照 & JP 2006-519874 A & US 2005/014727 A1 & EP 1603864 A2 & BR 200408005 A & KR 2005117533 A & CN 1780811 A & ZA 200507321 A	1-60, 67-72, 79, 80
Y	WO 2005/056764 A2 (COMPOUND THERAPEUTICS, INC.) 2005.06.25 全文、特に、第47頁29行～第48頁22行参照 & JP 2007-516707 A & EP 1711196 A2 & AU 2004296376 A & BR 200417302 A	1-60, 67-72, 79, 80
Y	JP 2003-525595 A (キュラゲン コーポレイション) 2003.09.02 全文、特に、段落【0202】～【0208】参照 & WO 2001/32926 A2 & AU 200114493 A & EP 1287161 A2	1-60, 67-72, 79, 80
PX	KIM, Dong Wook et al., An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/Papillary thyroid cancer kinases, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006.10, Vol.91, No.10, p.4070-4076	17-20, 37-40, 57-60, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 97

法第8条第3項（P C T17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 6 1－6 6 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

3. ☒ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲であってP C T規則6. 4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☒ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。